

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004

(43) 国際公開日
2003 年 10 月 16 日 (16.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/084527 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/215, 31/223, 31/245, 31/27, 31/277, 31/41, 31/4192, 31/4196, 31/428, 45/00, A61P 1/00, 1/04, 1/06, 1/16, 3/02, 3/06, 3/10, 3/14, 7/02, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 9/14, 11/06, 13/12, 15/08, 17/00, 17/02, 17/16, 19/02, 19/06, 19/08, 21/04, 25/00, 25/08, 25/18, 25/20, 25/28, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 31/10, 31/12, 31/16, 31/18, 31/22, 33/06, 35/00, 37/02, 43/00, C07D 249/06, 249/08, 257/04, 275/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04396

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 7 日 (07.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-105204 2002 年 4 月 8 日 (08.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊井 雅幸 (II, Masayuki) [JP/JP]; 〒562-0005 大阪府 箕面市 新稲 3 丁目 1 4-1 1 Osaka (JP). 飯澤 祐史 (IIZAWA, Yuji) [JP/JP]; 〒617-0002 京都府 向日市 寺戸町殿長

31-20 Kyoto (JP). 北崎 智幸 (KITAZAKI, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒651-1221 兵庫県 神戸市 北区緑町 7 丁目 1 9-4 Hyogo (JP). 久保 一樹 (KUBO, Kazuki) [JP/JP]; 〒661-0043 兵庫県 尼崎市 武庫元町 2 丁目 1-7-4 08 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町 2 丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

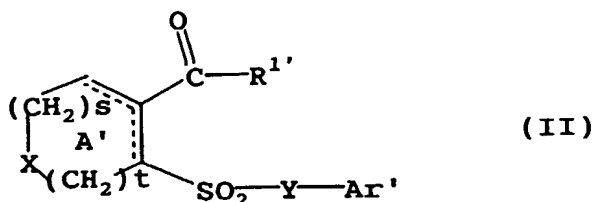
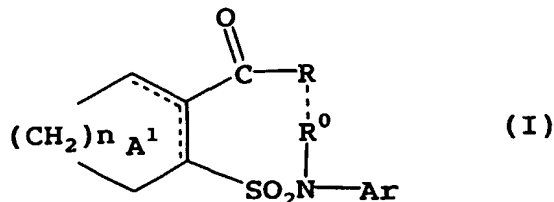
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: SEVERE SEPSIS PREVENTIVE THERAPEUTIC AGENT

(54) 発明の名称: 重症セプシス予防治療剤



(57) Abstract: A severe sepsis preventive therapeutic agent comprising a compound represented by the formula: (I) or the formula: (II) or its salt, or a prodrug thereof. Further, there are provided a TLR signal inhibitor comprising a non-peptide compound and a preventive therapeutic agent for organ derangement, etc. comprising a TLR signal inhibiting material.

[続葉有]



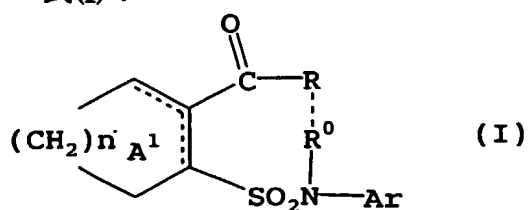
WO 03/084527 A1



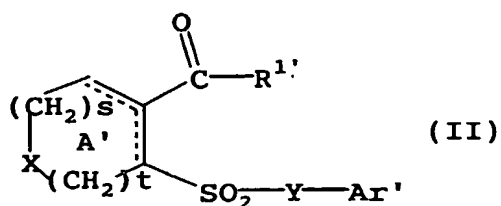
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式(I):



または、式(II):



で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる重症セブシス予防治療剤、非ペプチド性化合物を含有してなるTLRシグナル阻害剤およびTLRシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害等の予防治療剤を提供する。

明 細 書

重症セプシス予防治療剤

5 技術分野

本発明は、誘導型一酸化窒素合成酵素由来一酸化窒素（NO）産生抑制作用および／またはTNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの産生抑制作用を有するシクロアルケン誘導体の、セプシス、特に重症セプシスの予防治療薬としての新規用途に関するものである。本発明はまた、シクロアルケン誘導体を含む非ペプチド性化合物のTLRシグナル阻害作用およびそれに基づく各種疾患の

10 予防治療薬としての新規用途に関する。

背景技術

一酸化窒素（NO）は、哺乳動物の生体内で様々な生理的な活性を担っていることが報告されている。基本的には、NOはNO合成酵素（NOS）によりL-アルギニンから生成される。現在のところ、NOSには、遺伝子的に神経型NOS、血管内皮型NOS、誘導型（inducible）NOS（iNOS）の3種のアイソフォームの存在が明らかにされている（セル（Cell）第70巻、705-707頁（1992））。

15

このうちiNOSは、各種サイトカインや細菌性リポ多糖類（LPS）などにより、マクロファージ、好中球などで誘導され、大量のNOを持続的に産生するため、上述の生理的な活性のみならず、産生局所で細胞および組織に傷害的に作用することが指摘されており（イムノロジカル トデイ（Immunol. Today）第13巻、157-160頁（1992））、iNOSを発現する細胞・組織で産生されたNOが多くの疾患や病態に関与することが報告されていることから、iNOS誘導細胞からのNO産生

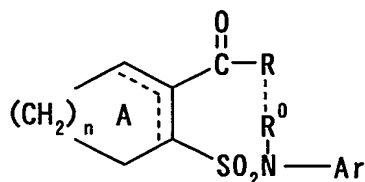
20

25 を抑制する物質は、そのような種々の疾患の有効な予防治療薬として期待されている。

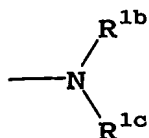
一方、TNF- α 、IL-1、IL-6などのサイトカインは、単球・マクロファージ、リンパ球、好中球、線維芽細胞、血管内皮細胞などの種々の細胞から分泌

され、炎症を基本にした生体防御・免疫機構に広くかかわる（ザ サイトカイン ハンドブック 第2版 アカデミック プレス リミティド (The Cytokine Handbook, 2nd ed Academic Press Limited) (1994)、アドバンセス イムノロジー (Advances Immunol.) 第 62 巻、257-304 頁 (1996)）ことから、炎症性サイトカインと呼
 5 称される。しかしながら、これらサイトカインも過剰産生や不適切な場・時での産生は、生体にとって不都合をもたらし、例えば、原虫・細菌・真菌・ウイルス・癌などによる悪液質、アレルギー疾患、慢性関節リウマチ、膿瘍、移植片拒絶反応、貧血、動脈硬化、自己免疫疾患、糖尿病、中枢神経系疾患、炎症性腸疾患、心疾患、肝炎、肝硬変、腎炎、骨粗鬆症、乾癬、セプティックショックなどの種々の疾患に、
 10 これらのサイトカインの関与していることが明らかにされている。さらに、これらのサイトカインの産生を抑制する物質や拮抗する物質などが、これら疾患の治療薬となり得ることが記載されている（ヨーロッパ ジャーナル オブ イムノロジー (Eur. J. Immunol.) 第 18 巻、951-956 (1991)、イムノロジー (Immunol.) 第 83 巻、262-267 頁 (1994)、プロシデュアー オブ ザ ナショナル アカデミー
 15 オブ サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci.) 第 93 巻、3967-3971 頁 (1997)、ジャーナル オブ イムノロジー (J. Immunol.) 第 147 巻、1530-1536 頁 (1991)、イムノロジカル トデイ (Immunol. Today) 第 12 巻、404-410 頁 (1991)）。

WO 99/46242 には、(i) 式：



20 [式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^1$ （式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：



(式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^{1c} は R^{1b} と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

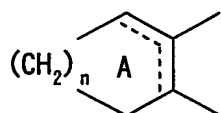
R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいは R^1 と R^0 は一緒になって

5 結合手を形成し、

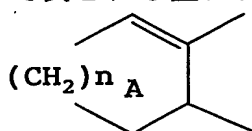
環Aは(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-OR^{11}$ (式中、 R^{11} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および(4)

10 ハロゲン原子から選ばれる1～4個で置換されたシクロアルケンを示し、 A_r は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

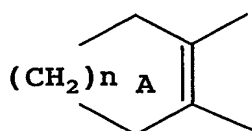
式：



で表される基は、式：



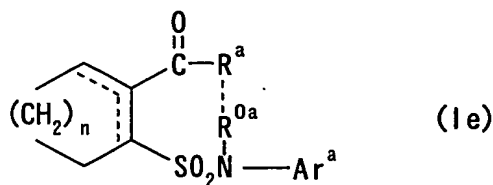
または



15 で表される基を示し、

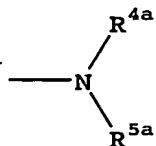
n は1～4の整数を示す。] で表される化合物、および

(ii) 式：



[式中、 R^a は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a}$ (式中、 R^{1a} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基または式：

20



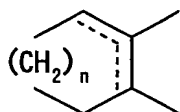
(式中、 R^{4a} および R^{5a} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

R^{0a} は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいは R^a と R^{0a} は一緒になっ

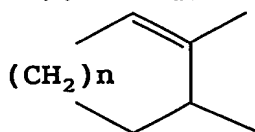
5 て結合手を形成し、

Ar^a は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

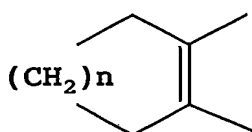
式：



で表される基は、式：



または

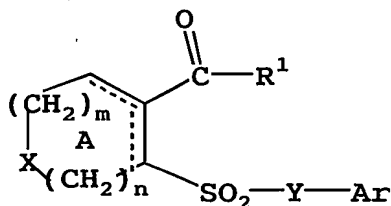


10

で表される基を示し、

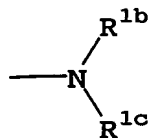
n は1～4の整数を示す。] で表される化合物、これらの化合物の塩並びにこれらのプロドラッグが、

また、WO 01/10826には、式：



15 [式中、 R^1 は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a}$ (式中、 R^{1a} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)]

で表される基または式：



(式中、 R^{1b} および R^{1c} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

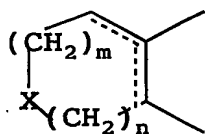
Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示し、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいNH
5 を示し、

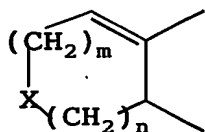
環Aは(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-OR^2$ (式中、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および(4)ハ
10 ロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5ないし8員環を示し、

A rは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

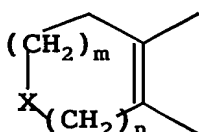
式：



で表される基は式：



または



で表される基を示し、

mは0乃至2の整数を示し、

nは1乃至3の整数を示し、

mとnの和は4以下である；

ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグが、一酸化窒素(N
20 O) 産生抑制作用およびTNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン産生抑制作用を有しており、心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの疾患の予防・治療剤として有用であることが、それぞれ記載されている。しかしながら、これらの化合物が、
25

発症後相当時間を経過したセプシス、特に、臓器不全、低灌流や低血圧等を伴う重症セプシスの発症後においても、治療効果を示すか否かについては何ら示唆されていない。また、これらの化合物の詳細な作用メカニズムについても明らかにされていない。

- 5 近年、NOやサイトカインなどの炎症性メディエーターに関する情報の蓄積が進み、生命現象における複雑なネットワークの役割が解明されてきた。侵襲に対する反応においても種々のメディエーターが重要な役割を果たしていることが明らかになっている。従来、微生物とその毒素により起こると考えられていたセプティックショックやセプシスに伴う臓器不全の発生にも炎症性メディエーターが関与していることが知られるようになり、セプシスやセプティックショック、臓器不全に関する考え方が大きく変化してきている。セプシスは感染症に起因する全身性炎症反応症候群と定義され（チェスト(Chest) 第 101 巻、1644-1655 頁(1992))、その本態はNOやサイトカインなどの炎症性メディエーターの過剰産生によると考えられている。実際に、動物モデルにおいて初期の個々の炎症性メディエーターに対する抗炎症性メディエーター療法が有効であるという結果がこれまでに多数報告されている。また、上記の炎症性メディエーターを抑制する物質に関して、臓器不全、低灌流や低血圧等を伴うセプシス（重症セプシス）患者を対象とした臨床試験も多く行われている。
- 10
- 15

- 上記のように、炎症性メディエーターを抑制する物質がセプシスに有効であることが動物モデルのレベルでは示されているものの、欧米での重症セプシス患者を対象とした抗炎症性メディエーター療法の臨床試験は、これまでのところ期待された効果を上げるに至っていない（ブリティッシュ メディカル ビュレタン (British Medical Bulletin) 第 55 巻、212 - 225 頁 (1999))。その原因の一つは、動物モデルの薬効評価がセプシス発症前の投与で行われていたのに対して、臨床試験ではセプシス発症後、特に、臓器不全、低灌流や低血圧等を伴うセプシス（重症セプシス）発症後に薬物が投与されたことによるとされている。また、複雑に絡み合う炎症性メディエーターの各々一つずつを抑制するような薬物が高い有効性を示すことは困難であるともいわれている。
- 20
- 25

一方、生体には微生物感染等の侵襲に対する防御機構として自然免疫系が存在している。自然免疫系は病原微生物に特有の分子構造（パソジェン・アソシエーテッド・モレキュラー・パタン、PAMPs）を識別し、生体防御反応を誘起している（ネイチャー・リビューズ・イミュノロジー(Nature Reviews Immunology) 第1巻、135 - 145 頁(2001)）。この PAMPs を認識する分子はパターン認識レセプターと呼ばれ、宿主の細胞表面や血流中に分布しており、自然免疫の活性化の結果として、免疫担当細胞からの炎症性サイトカインの分泌や補体系の活性化、貪食などが起こり、感染防御反応が誘導される。近年、PAMPs の認識に重要な役割を果たす膜蛋白レセプターとして Toll-like receptor (TLR) ファミリーが発見され注目を集めている。現在までに 10 種類がデータベースに登録され TLR1 - TLR10 と命名されており、それぞれの TLR は病原微生物の細胞壁成分に代表される PAMPs を識別して宿主の免疫反応を誘起している。例えば TLR4 はグラム陰性菌細胞壁の構成成分であるリポポリ多糖 (LPS) （ネイチャー・イミュノロジー(Nature Immunology) 第2巻、675 - 680 頁(2001)）、TLR2 はバクテリア細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンや酵母のザイモザンなどのシグナルを宿主細胞の外からを細胞内へと伝達しており、TLR9 はバクテリアの DNA の認識に必須であるとされている。

しかしながら、それぞれの TLR の認識する PAMPs が同定されつつあるが、種々の疾患・病態における TLR の真の役割は未だ解明されていない。これは、TLR の認識する PAMPs の同定が、いずれも遺伝子欠損マウスを用いて明らかにされたものであり、TLR シグナルの選択的な阻害剤を用いて各種疾患モデルでの効果が検討されてはいないためである。

発明の開示

したがって、本発明の目的は、セプシスの予防および軽度のセプシスの治療のみならず、重症セプシスの予防および治療にも有効な医薬を提供することである。また、本発明のもう1つの目的は、TLR選択的な阻害剤を見出し、臓器障害等の各種疾患に対する予防・治療薬を提供することである。

本発明者等は、このような状況に鑑み、NOおよび/またはサイトカインの産生

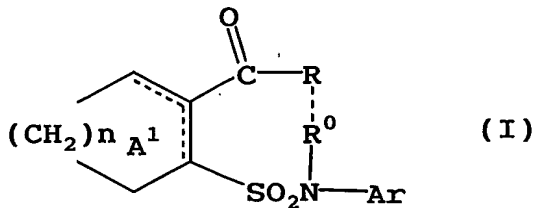
を抑制しセプシス発症後の投与でも有効な重症セプシスの予防・治療薬の探索研究を進め、鋭意検討した結果、上記のシクロアルケン化合物が重症セプシスの予防および治療においても有効であることを見出した。本発明者らはまた、これらのシクロアルケン化合物を含む非ペプチド性化合物がTLRシグナルを抑制することにより、NO及び/またはサイトカインの産生を抑制し、TLRシグナルの変化に起因する各種疾患、特に臓器障害等の予防・治療に有効であることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

[1] シクロアルケン化合物を有効成分として含有する重症セプシス予防治療

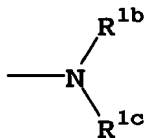
10 剤、

[2] 式(I) :



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^1$ （式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：

15



（式中、 R^{1b} および R^{1c} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示し、

20

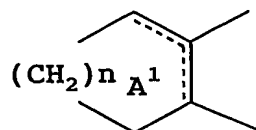
R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはRと R^0 とは結合して結合手を形成し、

環 A^1 は（１）置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、（２）置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、（３）式： $-OR^{11}$ （式中、 R^{11} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および（４）

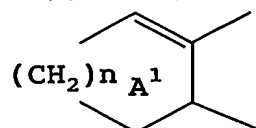
ハロゲン原子からなる群より選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

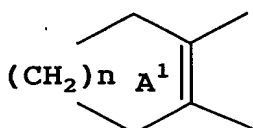
式：



で表される基は、式：



または

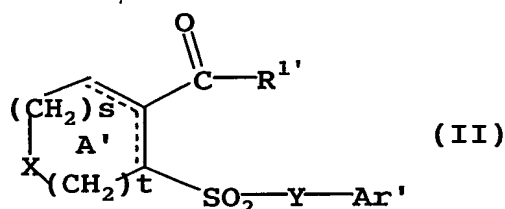


で表される基を示し、

n は 1～4 の整数を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラ

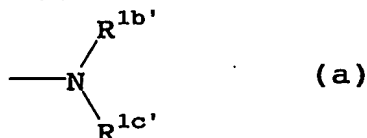
10 ッグ、または、

式(II)：



[式中、R¹は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式：-OR¹ᵃ' (式中、R¹ᵃ'は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)]

15 で表される基または式：



(式中、R¹ᵇ'およびR¹ᶜ'は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示し、

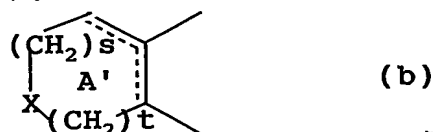
20 Yは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいNHを示し、

環A' は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-\text{OR}^2$ (式中、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5

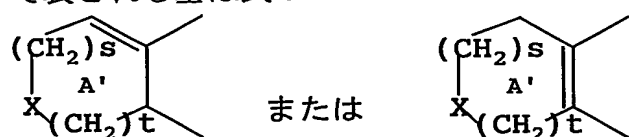
5 ないし8員環を示し、

A r' は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式：



で表される基は式：



(b1)

(b2)

で表される基を示し、

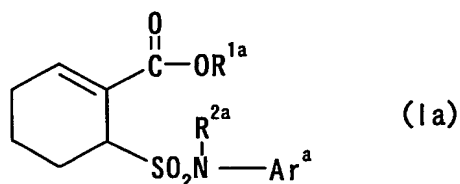
s は0乃至2の整数を示し、

t は1乃至3の整数を示し、

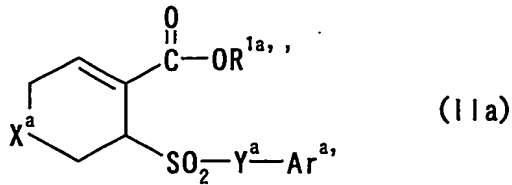
s と t の和は4以下である；

15 ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有する重症セプシス予防治療剤、

[3] 式(I)が、式(Ia)：



20 [式中、 R^{1a} は C_{1-6} アルキルを、 R^{2a} は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 Ar^a は1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示す。] であり、式(II)が、式(IIa)：



〔式中、 R^{1a} は C_{1-6} アルキルを、 X^a がメチレン基または酸素原子を、 Y^a がメチレン基または $-NH-$ を、 $Ar^{a'}$ がハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕である上記

5 〔2〕記載の剤、

〔4〕 抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物をさらに含有する、上記〔2〕記載の剤、

10 〔5〕 哺乳動物に対して、上記〔2〕記載の式 (I) もしくは式 (II) で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする重症セプシスの予防または治療方法、

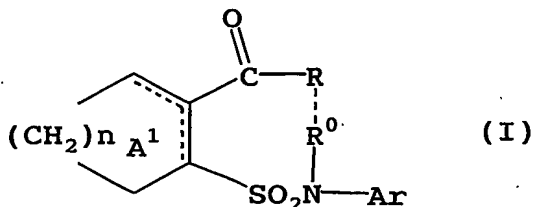
〔6〕 重症セプシスの予防または治療剤を製造するための、上記〔2〕記載の式 (I) もしくは式 (II) で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

15 〔7〕 非ペプチド性化合物を有効成分として含有するTLRシグナル阻害剤、

〔8〕 非ペプチド性化合物が分子量約1000以下の非ペプチド性化合物である上記〔7〕記載の剤、

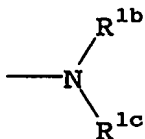
〔9〕 非ペプチド性化合物が、

式(I)：



20 〔式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^1$ (式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表

される基または式：



(式中、 R^{1b} および R^{1c} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、

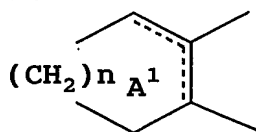
- 5 R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいは R と R^0 とは結合して結合手を形成し、

環 A^1 は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-OR^{11}$ (式中、 R^{11} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および(4)

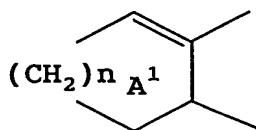
- 10 ハロゲン原子からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

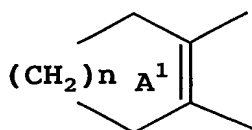
式：



- 15 で表される基は、式：



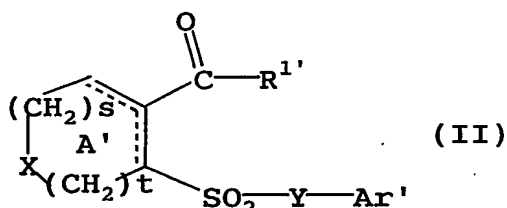
または



で表される基を示し、

n は1～4の整数を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、または、

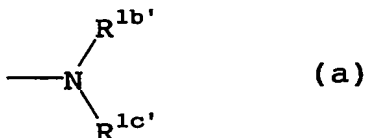
- 20 式(II)：



[式中、 $R^{1'}$ は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していて

もよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a'}$ （式中、 $R^{1a'}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）

で表される基または式：



- 5 （式中、 $R^{1b'}$ および $R^{1c'}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示し、

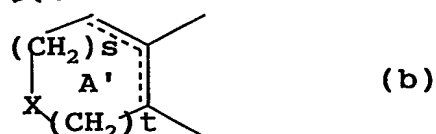
Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示し、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいNHを示し、

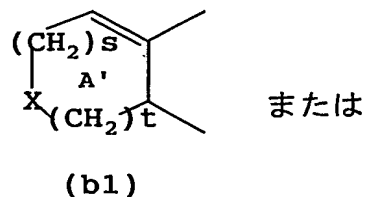
- 10 環A'は（1）置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、（2）置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、（3）式： $-OR^{2'}$ （式中、 $R^{2'}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および（4）ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5ないし8員環を示し、

- 15 Ar'は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

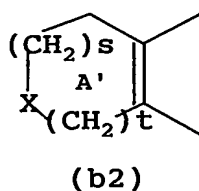
式：



で表される基は式：



または



- 20 で表される基を示し、

sは0乃至2の整数を示し、

tは1乃至3の整数を示し、

sとtの和は4以下である；

ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである上記〔7〕記載の剤、

〔10〕 TLRがTLR4である上記〔7〕記載の剤、

5 〔11〕 上記〔7〕記載の剤を含有するTLRシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤、

〔12〕 TLRシグナルの変化に起因する疾患が臓器障害である上記〔11〕記載の剤、

10 〔13〕 臓器が中枢神経系、循環器系、呼吸器系、骨・関節系、消化器系または腎・尿路系の臓器である上記〔12〕記載の剤、

〔14〕 哺乳動物に対して、非ペプチド性化合物の有効量を投与することを特徴とするTLRシグナルの阻害方法、

〔15〕 哺乳動物に対して、非ペプチド性化合物の有効量を投与することを特徴とするTLRシグナルの変化に起因する疾患の予防または治療方法、

15 〔16〕 TLRシグナル阻害剤を製造するための非ペプチド性化合物の使用、

〔17〕 TLRシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤を製造するための非ペプチド性化合物の使用、

〔18〕 TLRシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害の予防治療剤、

20 〔19〕 臓器が中枢神経系、循環器系、呼吸器系、骨・関節系、消化器系または腎・尿路系の臓器である上記〔18〕記載の剤、

〔20〕 TLRシグナルを阻害することを特徴とする重症セプシスまたは臓器障害の予防または治療方法に関する。

図面の簡単な説明

25 図1は、種々の時間に被験物質（参考例B1）を投与されたLPS接種マウスの生存率の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸はマウスの生存率（Survival（%））を示す。●は被験物質非投与の場合、△はLPS接種の1時間前に被験物質を投与した場合、□はLPS接種直後に被験物質を投与した場合、○は

LPS接種から0.5時間後に被験物質を投与した場合、▽はLPS接種から1時間後に被験物質を投与した場合の結果を示す。

図2は、LPS接種後のマウスにおける白血球数の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸は白血球数 ($\times 10^2/\mu\text{L}$) を示す。

- 5 図3は、LPS接種後のマウスにおける血小板数の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸は血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$) を示す。

- 図4は、種々の時間に被験物質(参考例B66)を投与されたLPS接種マウスの生存率の経時変化を示す図である。横軸はLPS接種後の時間を、縦軸はマウスの生存率 (Survival (%)) を示す。●はLPS接種直後に被験物質を含まない乳化液を投与した場合、○はLPS接種直後に被験物質を投与した場合、□はLPS接種から1時間後に被験物質を投与した場合、▽はLPS接種から2時間後に被験物質を投与した場合、△はLPS接種から4時間後に被験物質を投与した場合、◇はLPS接種から6時間後に被験物質を投与した場合の結果を示す。
- 10

- 図5は、種々の時間に被験物質(参考例B26)を投与された、ガラクトサミン負荷マウス大腸菌接種モデルの生存率の経時変化を示す図である。横軸は大腸菌接種後の時間を、縦軸はマウスの生存率 (Survival (%)) を示す。●は大腸菌接種直後に被験物質を含まない溶媒を投与した場合、○は大腸菌接種直後に被験物質を投与した場合、丸十字は大腸菌接種から0.5時間後に被験物質を投与した場合、□は大腸菌接種から1時間後に被験物質を投与した場合、△はLPS接種から2時間後に被験物質を投与した場合、▽はLPS接種から4時間後に被験物質を投与した場合に被験物質を投与した場合の結果を示す。
- 15
- 20

- 図6は、バルーン傷害によるラットの血管肥厚に及ぼす被検物質(参考例B3)の効果を示す図である。縦軸はDNA含量 ($\mu\text{g}/\text{cm}$) を示す。Normalはバルーン傷害非施術ラット、Injuredはバルーン傷害施術ラット、Differenceは前2者の差を示す。各カラムにつき、左からコントロール、参考例B3の化合物30mg/kg/dおよび100mg/kg/dを示す。(**: $p < 0.01$)
- 25

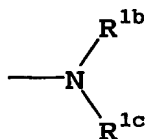
発明を実施するための最良の形態

シクロアルケン化合物を含有してなる本発明の重症セプシス予防治療剤の対象疾患である重症セプシスは、感染による全身性炎症反応症候群のうち重症度の高いものであり、例えば、体温：38℃以上または36℃未満、心拍数：90回/分以上、呼吸数：20回/分以上、白血球数：1万2千/mm³以上または4千/mm³未満のうち2項目以上を満たし、かつ、低血圧（収縮期血圧が90mmHg以下）、意識が朦朧とする、意味不明の言動がある、1時間あたりの尿が0.5mL/kg未満、あるいは血小板が8万/mm³未満等の病態を示し、典型的には、臓器不全、低灌流や低血圧等の症状を伴うものである。

本発明の重症セプシス予防治療剤で用いられるシクロアルケン化合物（以下、シクロアルケン化合物と略記する。）は、重症セプシスの予防・治療に効果を発揮し得るものであれば特に制限はないが、上記式(I)及び式(II)で表される化合物、それらの塩並びにそれらのプロドラッグ等が好ましい。

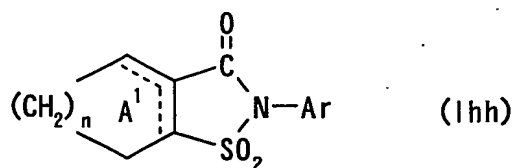
以下、上記化合物について詳細に説明する。

本明細書において、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式：
 —OR^1 （式中、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基、または式：

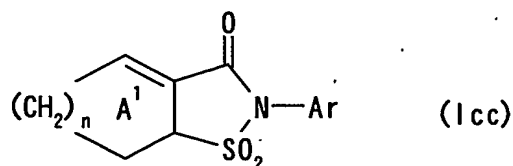


（式中、R^{1b}およびR^{1c}は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示すか、あるいはR⁰と一緒になって結合手を形成し、とりわけ、式： —OR^1 [R¹は前記と同意義を示す。]で表される基が好ましい。

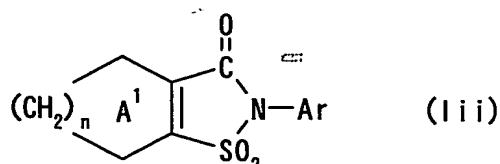
RとR⁰が一緒になって結合手を示しているとき、式(I)で表される化合物は、式：



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式：

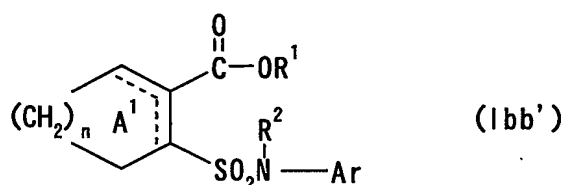


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または

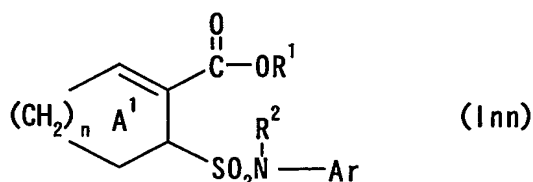


5 [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

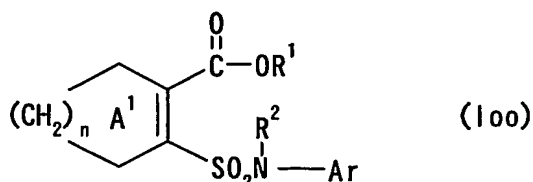
Rが、式： $-OR^1$ [式中、 R^1 は前記と同意義を示す。] で表される基であるとき、式 (I) で表される化合物は、式：



10 [式中、 R^2 は水素原子または脂肪族炭化水素基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができ、具体的には、式：



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] または



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表すことができる。

15 式 (I) で表される化合物としては式 (Icc) または式 (Inn) で表される化合物が好ましい。

R、 R^1 、 R^{11} 、 R^{1b} 、 R^{1c} で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水

素基」の「脂肪族炭化水素基」、 R^0 、 R^2 で表される「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが好ましい。

該アルキル基としては、例えば、直鎖もしくは分枝状の炭素数1～20のアルキル基（例、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数1～6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基など）などが好ましい。

該シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3～10のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3～6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など）などが好ましい。

該シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4～12のシクロアルキルアルキル基（例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数4～8（なかでも4～7）のシクロアルキルアルキル基（例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基など）などが好ましい。

該アルケニル基としては、例えば、炭素数3～6の低級アルケニル基（例、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルケニル基（例、プロペニル基、ブテニル基など）などが好ましい。

該アルキニル基としては、例えば、炭素数3～6の低級アルキニル基（例、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルキニル基（例、プロピニル基、ブチニル基など）など

が好ましい。

前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、複素環基、オキソ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-10} （なかでも C_{3-6} ）シクロアルキルオキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{7-19} （なかでも C_{7-12} ）アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）、 C_{3-10} （なかでも C_{3-6} ）シクロアルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）、 C_{6-10} アリールチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）、 C_{7-19} （なかでも C_{7-12} ）アラルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、 C_{1-10} （なかでも C_{1-6} ）アルコキシカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_{6-10} アリールオキシカルボニル基、 C_{7-19} （なかでも C_{7-12} ）アラルキルオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、 C_{6-10} アリールカルボニル基、 C_{1-6} アルカノイル基、 C_{3-5} アルケノイル基、 C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルカノイルオキシ基、 C_{3-5} アルケノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルカノイルアミノ基、 C_{6-10} アリールカルボニルアミノ基、 C_{1-10} （なかでも C_{1-6} ）アルコキシカルボキサミド基、 C_{6-10} アリールオキシカルボキサミド基、 C_{7-19} （なかでも C_{7-12} ）アラルキルオキシカルボキサミド基、 C_{1-10} （なかでも C_{1-6} ）アルコキシカルボニルオキシ基、 C_{6-10} アリールオキシカルボニルオキシ基、 C_{7-19} （なかでも C_{7-12} ）アラルキルオキシカルボニルオキシ基、 C_{3-10} （なかでも C_{3-6} ）シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基などが用いられる。

これらの置換基は前記「脂肪族炭化水素基」の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）あってもよい。

「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポ

キシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基などが、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基などが、

5 「C₇₋₁₉アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、ベンズヒドリルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基などが、「C₁₋₆アルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基など

10 が、「C₃₋₁₀シクロアルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、シクロプロピルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルホニル基などが、「C₆₋₁₀アリールチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、フェニルチオ基、ナフチルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルホニル基などが、「C

15 7-19アラルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、ベンジルチオ基、フェニルエチルチオ基、ベンズヒドリルチオ基、ベンジルスルフィニル基、ベンジルスルホニル基などが、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が、「C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロ

20 ポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などが、「C₃₋₆シクロアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基」としては、例えば、フェノキシカル

25 ボニル基、ナフチルオキシカルボニル基などが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、2-フェネチルオキシカルボニル基などが、「C₆₋₁₀アリールカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基などが、「C₁₋₆

アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基などが、「C₃₋₅アルケノイル基」としては、例えば、アクリロイル基、クロトノイル基などが、「C₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基などが、

5 「C₂₋₆アルカノイルオキシ基」としては、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などが、「C₃₋₅アルケノイルオキシ基」としては、例えば、アクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基などが用いられる。

「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル

10 (例、メチル、エチルなど)、フェニル、C₁₋₇アシル(例、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルなど)、C₁₋₄アルコキシフェニル(例、メトキシフェニルなど)などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよい、カルバモイル基あるいは環状アミノ(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなど)カルボニル基などが用いられ、具体的には、例えば、カルバモイル

15 基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、N-アセチルカルバモイル基、N-ベンゾイルカルバモイル基、N-(p-メトキシフェニル)カルバモイル基、1-ピロリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基などが用いられ

20 る。「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいチオカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えば、チオカルバモイル基、N-メチルチオカルバモイル基、N-フェニルチオカルバモイル基などが用いられる。「置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ

25 基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基が用いられ、具体的には、例えば、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイル

オキシ基、N-フェニルカルバモイルオキシ基などが用いられる。

「C₁₋₆アルカノイルアミノ基」としては、例えば、アセトアミド基、プロピオンアミド基、ブチロアミド基、バレロアミド基、ピバロアミド基などが、「C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンズアミド基、ナフトアミド基、
5 基、フタルイミド基などが、「C₁₋₁₀アルコキシ-カルボキサミド基」としては、例えば、メトキシカルボキサミド (CH₃OCONH-) 基、エトキシカルボキサミド基、tert-ブトキシカルボキサミド基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボキサミド基」としては、例えば、フェノキシカルボキサミド (C₆H₅OCONH-) 基などが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボキサミド基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボキサミド (C₆H₅CH₂OCONH-) 基、ベンズヒドリルオキシカルボキサミド基などが、「C₁₋₁₀アルコキシ-カルボニルオキシ基」としては、
10 例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、n-プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、n-ブトキシカルボニルオキシ基、tert-ブトキシカルボニルオキシ基、n-ペンチルオキシカルボニルオキシ基、n-ヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボニルオキシ基」としては、例えば、フェノキシカルボニルオキシ基、ナフチルオキシカルボニルオキシ基などが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、
15 基、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシ基などが、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ-カルボニルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ基、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが用いられる。

「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル基 (例、メチル基、エチル基など)、フェニル基などから選ばれた1~3個 (なかでも1または2個) の置換基で置換されていてもよいウレイド基が用いられ、例えばウレイド基、1-メチルウレイド基、3-メチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基、1,3-ジメチルウレイド基、3-フェニルウレイド基などが用いられる。
25

「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」として、複素環基、

複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基または複素環オキシカルボニル基が用いられる場合、該複素環基は複素環に結合している水素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、例えば窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～数個、好ましくは1
5 ～4個含む5～8員環（なかでも5～6員環）基、またはその縮合環基を示す。このような複素環基としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサ
10 ジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキシニル基、ジオキソリル基、キノリル基、ピリド〔2,3-d〕ピリミジニル基、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,
15 6-または2,7-ナフチリジニル基、チエノ〔2,3-d〕ピリジニル基、ベンゾピラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基などが用いられる。

これら複素環基は、C₁₋₄アルキル（例、メチル、エチルなど）、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）などから選ばれた1～3個
20 の置換基によって置換可能な部位に置換されていてもよい。

「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基」の「C₆₋₁₀アリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基などが用いられる。該C₆₋₁₀アリール基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」（置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基を除く）から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換さ
25 れていてもよい。それらの置換基は、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）あってもよい。

また、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」は、置換基が脂肪族炭化水素基と一緒に置換されていてもよい縮合環基を形成していてもよく、この

ような縮合環基としてはインダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基などが用いられる。この縮合環基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換されていてもよい。それらの置換基は、該縮合環基の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1
5 個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）であってもよい。

上記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の中で、R、R¹、R¹¹、R^{1b}、R^{1c}の好ましい例示としては、置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基
10 チル基、イソブチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが挙げられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基などがより好ましく、特にエチル基などが好ましい。

Rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基（例、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、インデニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数6乃至10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基など）などが好ましく、なかでもフェニル基などが特に好ましい。

Rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、低級（C₁₋₄）アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など）、低級（C₁₋₄）アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など）、低級（C₁₋₄）アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基など）、
20 カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルアミノ基（例、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などの炭素数1乃至4のアルカノイルアミノ基など）、炭素数3乃至6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロペンチル基など）、炭素数6乃至10のアリール基（例、フェニル基、

- ナフチル基、インデニル基など)、ハロゲン低級 (C_{1-4}) アルキル基 (例、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など)、ハロゲン低級 (C_{1-4}) アルコキシ基 (例、トリフルオロメトキシ基、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ基など)、低級 (C_{1-4}) アルキルチオ基 (例、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基など)、低級 (C_{1-4}) アルカンスルホニル基 (例、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基など)、低級 (C_{1-4}) アルカノイル基 (例、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基など)、5員の芳香族複素環基 (例、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基など)、カルバモイル基、低級 (C_{1-4}) アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基など)、低級 (C_{1-4}) アルコキシ-カルボニル-低級 (C_{1-4}) アルキル-カルバモイル基 (例、ブトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基など)、1,3-ジアシルグアニジノ-低級 (C_{1-4}) アルキル基 (例、1,3-ジアセチルグアニジノメチル、1,3-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチルなど) などが、好ましくはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級 (C_{1-4}) アルキル基 (例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など) などが、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基が用いられる。
- これらの置換基は該芳香族炭化水素基の置換可能な部位に置換されており、置換基の数は1乃至5個が好ましく、1乃至3個がより好ましく、1乃至2個がとりわけ好ましい。該置換基が2個以上存在するときはそれら置換基は同一であってもよいし、異なってもよい。

- Rで表される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」は、例えば窒素原子 (オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1乃至数個、好ましくは1乃至4個含む5乃至8員環 (なかでも5乃至6員環) 基およびその縮合環基を示す。このような複素環基としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリ

アゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサ
ゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,
5-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチ
アゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,2,5
5 -チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、
ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジ
オキシニル基、ジオキサニル基、キノリル基、ピリド〔2,3-d〕ピリミジル基、
1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリジル基、チエ
ノ〔2,3-d〕ピリジル基、ペンゾピラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラ
10 ヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ジオキサニル基などが用いられる。

これら複素環基は、C₁₋₄アルキル（例、メチル、エチルなど）、ヒドロキシ、オ
キソ、C₁₋₄アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）などから選ばれた1乃至3
個の置換基によって置換可能な部位に置換されていてもよい。

A_rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香
15 族炭化水素基」としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、フェニル基、
ナフチル基、アンスリル基、インデニル基など）などが好ましく、とりわけ、例え
ば、炭素数6～10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基など）などが好ま
しく、なかでもフェニル基などが特に好ましい。

A_r、A_r^aで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」におけ
20 る「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素
原子、ヨウ素原子）、低級（C₁₋₄）アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピ
ル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級（C₁₋₄）アルコキシ基（例、メトキ
シ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など）、低級（C₁₋₄）アルコキシ
カルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカ
25 ルボニル基、ブトキシカルボニル基など）、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、
水酸基、アシルアミノ基（例、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリ
ルアミノ基などの炭素数1～4のアルカノイルアミノ基など）、炭素数3～6のシ
クロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロペンチル基など）、炭素数6～1

0のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基、インデニル基など）、ハロゲン低級（ C_{1-4} ）アルキル基（例、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など）、ハロゲン低級（ C_{1-4} ）アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ基、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ基など）、
5 低級（ C_{1-4} ）アルキルチオ基（例、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基など）、低級（ C_{1-4} ）アルカンスルホニル基（例、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基など）、低級（ C_{1-4} ）アルカノイル基（例、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基など）、5員の芳香族複素環基（例、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、
10 イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基など）、カルバモイル基、低級（ C_{1-4} ）アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、プロピオニルカルバモイル基など）、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ-カルボニル-低級（ C_{1-4} ）アルキル-カルバモイル基（例、ブトキシカルボニルメチルカルバモイル基、tert-ブ
15 トキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基など）、1,3-ジアシルグアニジノ-低級（ C_{1-4} ）アルキル基（例、1,3-ジアセチルグアニジノメチル、1,3-ビス-（tert-ブトキシカルボニル）グアニジノメチルなど）などが、好ましくはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、低級（ C_{1-4} ）アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロ
20 ピル基、ブチル基など）などが、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基が用いられる。

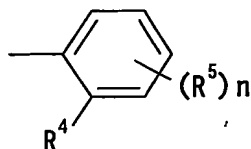
これらの置換基は該芳香族炭化水素基の置換可能な部位に置換されており、置換基の数は1～5個が好ましく、1～3個がより好ましく、1～2個がとりわけ好ましい。該置換基が2個以上存在するときはそれら置換基は同一であってもよい、
25 異なってもよい。

Arとして、具体的には、例えば、フェニル基、ハロゲンフェニル基、低級（ C_{1-4} ）アルキルフェニル基、低級（ C_{1-4} ）アルコキシフェニル基、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ-カルボニルフェニル基、カルボキシフェニル基、ニトロフェニル基、シア

- ノフェニル基、ハロゲン低級 (C_{1-4}) アルキルフェニル基、ハロゲン低級 (C_{1-4}) アルコキシフェニル基、低級 (C_{1-4}) アルカノイルフェニル基、5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基、低級 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル低級 (C_{1-4}) アルキルカルバモイルフェニル基、1,3-ジアシルグアニジノ低級 (C_{1-4})
- 5 アルキルフェニル基、ハロゲン原子および低級 (C_{1-4}) アルキル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子およびシアノ基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および5員の芳香族複素環で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル低級 (C_{1-4}) アルキルカルバモイル基で置換
- 10 されたフェニル基などが用いられる。

Arとしては、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、中でもハロゲンフェニル基、低級 (C_{1-4}) アルキルフェニル基、ハロゲン原子および低級 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級 (C_{1-4}) アルキル基で置換されたフェニル基などが好ましく用いられる。

- 15 Arとしては、式：



[式中、 R^4 および R^5 は同一または異なってハロゲン原子または低級 (C_{1-4}) アルキル基を、 n は0～2の整数を示す。]で表される基がより好ましく、 R^4 および R^5 の少なくとも一方がハロゲン原子であるものがさらに好ましい。

- 20 R^4 および R^5 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

- 該ハロゲンフェニル基としては、例えば、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジフルオ
- 25 ロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル

基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブromo-2-フルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニルなどが用いられる。

該低級 (C_{1-4}) アルキルフェニル基としては、例えば、2-エチルフェニル基、2,6-ジイソプロピルフェニル基などが好ましく用いられ、該低級 (C_{1-4}) アルコキシフェニル基としては、例えば4-メトキシフェニルなどが好ましく用いられる。

10 該低級 (C_{1-4}) アルコキシカルボニルフェニル基としては、例えば、2-エトキシカルボニルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲノ低級 (C_{1-4}) アルキルフェニル基としては、例えば、2-トリフルオロメチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲノ低級 (C_{1-4}) アルコキシフェニル基としては、例えば、2-トリフルオロメトキシフェニル基、4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル基などが好ましく用いられる。

該低級 (C_{1-4}) アルカノイルフェニル基としては、例えば、2-アセチルフェニル基などが好ましく用いられ、該5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基としては、例えば、4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル基、4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル基、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル基などが好ましく用いられ、該低級 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル-低級 (C_{1-4}) アルキルカルバモイルフェニル基としては、例えば、4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられ、該1,3-ジアシルグアニジノ-低級 (C_{1-4}) アルキルフェニル基としては、例えば、4-(1,3-ビス-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメチル)フェニル基などが好ましく用いられる。

該ハロゲン原子および低級 (C_{1-4}) アルキル基で置換されたフェニル基としては、

例えば、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子および低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル基で置換されたフェニル基としては、例えば、2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子とシアノ基で置換されたフェニル基としては、2-クロロ-4-シアノフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子と5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基としては、例えば、2-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニルなどが好ましく用いられ、該ハロゲン原子および低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル-低級(C₁₋₄)アルキルカルバモイル基で置換されたフェニル基としては、例えば、2-クロロ-4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基、2-クロロ-4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられる。

さらに具体的に、Arとしては、とりわけフェニル基、1~3個(なかでも1~2個)のハロゲン原子で置換されたフェニル基(例、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、4-ブromo-2-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基など)、ハロゲン原子および低級(C₁₋₄)アルキル基で置換されたフェニル基(例、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基など)などが好ましい。なかでも、1~3個(なかでも1~2個)のハロゲン原子で置換されたフェニル基(例、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基など)が好ましい。

ル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基など)、ハロゲン原子および低級(C₁₋₄)アルキル基で置換されたフェニル基(例、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基など)などが好ましい。特に、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、
5 2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基などが好ましく、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基などが好ましい。

本明細書において環A¹は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式: -OR¹¹(式中、R¹¹は
10 水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンが好ましい。

15 これら(i)~(iv)の置換基は、環A¹上の置換可能な炭素原子上に置換しており、環A¹が複数個の置換基で置換されている場合、それらの置換基の種類は同一であっても異なってもよい。また、同一の炭素原子上に2個の置換基が置換していてもよく、異なった炭素原子上に複数の置換基が置換していてもよい。

環A¹の置換基である「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、
20 例えば、前述のRなどで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

環A¹の置換基である「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、例えば、前述のA_rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

25 環A¹の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、前述のRなどで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」である「複素環基」と同様のものを用いることができる。

環A¹の置換基としては、1または2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル基、tert-

ブチル基などのC₁₋₄アルキル基)、フェニル基、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)などが好ましく用いられる。

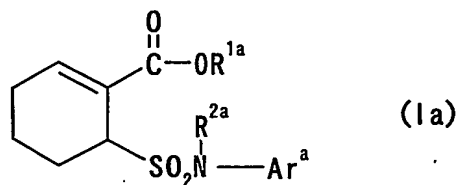
nで表される1~4の整数としては、1~3が好ましく、とりわけ2が好ましい。

式(I)で表される化合物としては、式(Ibb')で表されるものが好ましく、式(Inn)

5 で表されるものがより好ましい。

さらに式(Ibb')または式(Inn)で表される化合物としては、R¹が置換基を有していてもよい低級アルキル基(より好ましくはR¹はC₁₋₆アルキル基)であり、R²が水素原子または低級(C₁₋₆)アルキル基であり、Arが置換基を有していてもよいフェニル基(より好ましくはArは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基)であり、nが1、2または3(より好ましくはnは2)であるものが好ましい。

式(I)で表される化合物としては、式(Ia):



[式中、R^{1a}はC₁₋₆アルキルを、R^{2a}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを、Ar^aは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示す。]で表される化合物が好ましい。

式(I)で表される化合物としては、具体的には、後述する参考例Bで得られる化合物などが用いられ、なかでも

①d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート、

②エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート、

③エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート、および

④エチル (6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン

・1・カルボキシラート並びにこれらの塩などが好ましい。

式 (II) の化合物について詳細に説明する。

R¹で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、

5 Rにおけるこれらと同様のものを用いることができる。

R^{1a}で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。R^{1a}としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1乃至6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソ
10 プロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

15 R^{1b}およびR^{1c}で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。R^{1b}およびR^{1c}としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1乃至6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブトキシカル
20 ボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

R¹としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1乃至6の低級アルキル基（例、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、
25 イソブチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわ

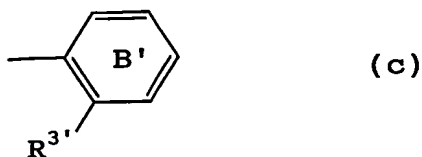
け、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

- Yで示される「換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」としては、たとえば、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基など）、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基など）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、*tert*-ブトキシカルボニルエチル基など）などが挙げられ、なかでもメチル基が好ましいが、とりわけ無置換のメチレンが好ましい。

- Yで示される「置換基を有していてもよいNH」における「置換基」としては、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基など）、ヒドロキシ置換- C_{1-6} アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基など）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、*tert*-ブトキシカルボニルエチル基など）などが挙げられ、なかでもメチル基が好ましいが、とりわけ無置換のNHが好ましい。

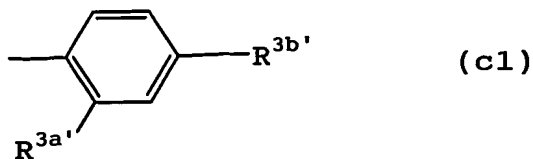
- 20 $A r'$ で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」においては、 $A r$ における「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

特に、 $A r'$ は、 $A r$ と同様なものが好ましいが、とりわけ式 (c)



- 25 [式中、 R^3 はハロゲン原子または低級アルキル基を示し、環 B' はさらに1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい。]で表される基が好ましく、式(c)

1)



[式中、 $R^{3a'}$ および $R^{3b'}$ は同一または異なって、ハロゲン原子を示す。] で表される基がさらに好ましい。

- 5 式(c)中、 R^3 で示されるハロゲン原子および環B'の置換基であるハロゲン原子及び式(c1)中、 $R^{3a'}$ および $R^{3b'}$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。式(c)中、 R^3 で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどの C_{1-4} アルキル基が挙げられる。式(c)で表される基のなかでも、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フル
- 10 オロフェニル基、2-メチル-4-クロロフェニル基などが好ましく、式(c1)で表される基のなかでも、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基などが好ましい。

Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示すが、なかでもメチレン基または酸素原子が好ましい。

- 15 環A'は式： $-CO-R^1$ (式中、 R^1 は前記と同意義である。) で表される基及び式： $-SO_2-Y-Ar'$ (式中、Yおよび Ar' は前記と同意義である。) で表される基で置換されており、さらに (i) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii) 式： $-OR^2$ (式中、 R^2 は前記と同意義を示す。) で表される基および (iv) ハロゲン原子からなる群
- 20 より選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい5～8員環を示すが、(i) 置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および (iv) ハロゲン原子から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい5～8員環が好ましい。

- これらの置換基は、環A'上の置換可能な位置に置換しうる。環を構成するXがN
- 25 Hまたはメチレン基である場合には該NHまたは該メチレン基にも置換可能である。環A'が複数個の置換基で置換されている場合、それらの置換基の種類は同一で

あっても異なってもよい。また、同一の炭素原子上に2個の置換基が置換していてもよい。

環A'の置換基である「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、例えば、前述のRにおける

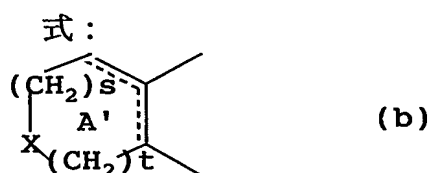
5 それらと同様のものが挙げられる。

R²における「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRにおけるそれらと同様のものが挙げられる。

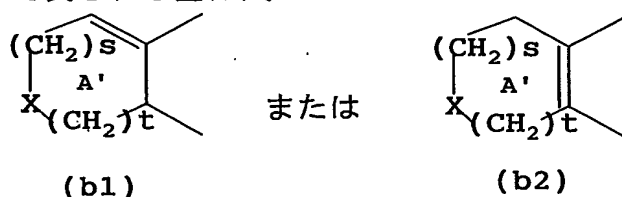
環A'の置換基としては、1または2個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル基、tert-ブチル基などのC₁₋₄アルキル基）、フェニル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、

10 臭素、ヨウ素など）などが好ましく用いられる。

sは0ないし2の整数を、tは1ないし3の整数を示し、sとtの和は4以下であるが、sが1、tが1であるのが好ましい。



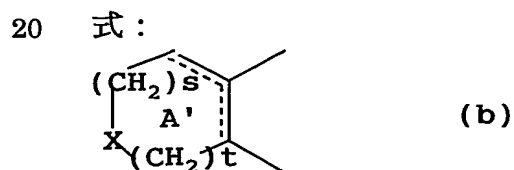
15 で表される基は式：



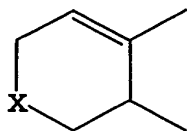
で表される基を示す。

式(II)で表される化合物としては、例えば、次の化合物などが好ましい。

(1) R¹が式：-OR^{1a'}（R^{1a'}がC₁₋₆アルキル基を示す）で表される基であり、



で表される基が式：

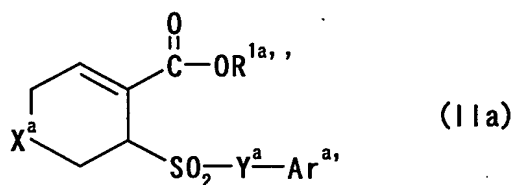


で表される基であり、

Xがメチレンまたは酸素原子であり、

Yがメチレンまたは-NH-であり、かつ

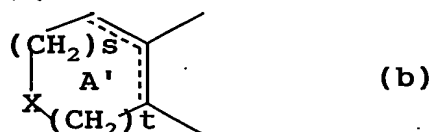
- 5 Ar'がハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシより選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基である化合物(II)、即ち、式(IIa)：



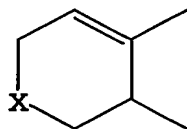
- 10 [式中、R^{1a'}はC₁₋₆アルキルを、X^aがメチレン基または酸素原子を、Y^aがメチレン基または-NH-を、Ar^{a'}がハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシ基より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]で表される化合物。

(2) R¹が式：-OR^{1a'} (R^{1a'}がC₁₋₆アルキル基を示す) で表される基であり、

式：



- 15 で表される基が式：



で表される基であり、

XおよびYが共にメチレンであるか、またはXが酸素原子でYが-NH-であり、かつ

- 20 Ar'が2個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基(例、2-クロロ-4-フルオロフェニル基など)である化合物(II)。

(3) エチル 6-(ベンジルスルホニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート(化

合物 1)、

エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 2)、

エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシ

5 ラート(化合物 3)、

エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 4)、

エチル (-)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 5)、

10 エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 6)、

エチル 3-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物 7)、および

15 エチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物 8)。

(4) エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物 4) 、

エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 6)、および

20 エチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート (化合物 8) 。

式 (I) 、(II)で表される化合物において立体異性体が存在する場合は、それぞれの立体異性体並びにそれら立体異性体の混合物の何れもが本発明に包含されるものである。

25 さらに、式 (I) で表される化合物が式 (Icc) または (Inn) で表される化合物である場合及び式 (II) で表される化合物の式(b)が式(b1)であり、s および t が 1 である場合は、それぞれシクロアルケンもしくはシクロヘキセン環内の不斉炭素に基づく、光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体ならびにそれら光学異性

体の混合物のいずれもが本発明に包含されるものである。

本発明の重症セブシス予防治療剤に用いられる化合物 (I)、(II) (以下、これらをまとめて化合物 A と略記する) は、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などに行うことができる。無機塩基との塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられ、有機塩基との塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられ、有機酸との塩としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が用いられ、酸性アミノ酸との塩としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

化合物 A またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物 A に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物 A に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物 A に変化する化合物をいう。化合物 A のプロドラッグとしては、化合物 A のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 A のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、2-ヒドロキシプロピオニル化、2-アセトキシプロピオニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ；化合物 A の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 A の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、ブ

ロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物Aのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物Aのカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって、化合物Aから製造することができる。

- 10 また、化合物Aのプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物Aに変化するものであってもよい。

化合物(I) またはその塩あるいはそのプロドラッグは、自体公知の方法、例えば、WO99/46242に記載の製造法あるいはそれに準じる方法に従って、また化合物(II) またはその塩あるいはそのプロドラッグは、WO01/10826に記載の製造法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

また、光学活性化合物またはその塩が、鏡像体を含んでいる場合には、これを通常の分離方法、例えば、光学活性酸（例、カンファースルホン酸など）または光学活性塩基（例、1-メチルベンジルアミンなど）との塩を生成させるジアステレオマー塩法や、光学活性なホスト分子（例、1,6-ビス（2-クロロフェニル）-1,6-ジフェニルヘキサ-2,4-ジイン-1,6-ジオール）を用いる包接化合物法や、各種クロマトグラフィー（例、光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーなど）、分別再結晶などの分離手段によって、光学的に純粋な化合物を得ることができる。

25 化合物Aまたはその塩あるいはそのプロドラッグ（以下、包括的に化合物Aという）は水和物であっても無水和物であってもよい。

また、化合物Aは同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

本発明におけるシクロアルケン化合物および化合物Aは、人体に対する安全性が

高く、医薬（例えば、各種疾病の予防・治療剤）、動物薬などとして、哺乳動物（例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等）に用いられる。

本発明におけるシクロアルケン化合物および化合物Aは、低毒性で一酸化窒素（NO）産生抑制作用およびTNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイト

- 5 カイン産生抑制作用を有しているため、重症セプシスを含むセプシスのみならず、哺乳動物（例えば、ネコ、ウシ、イヌ、ウマ、ヤギ、サル、ヒトなど）の心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプティックショック、免疫機能低下症などの疾患、例えば敗血症、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、全身性炎症反応症候群（SIRS）、代償性抗炎症反応症候群（CARS）、
- 10 熱傷、外傷、手術後合併症、心不全、ショック、低血圧、リウマチ関節炎、骨関節炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害および拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓（播種性血管内血液凝固（DIC）など）、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフロー
- 15 ゼ症候群、腎炎、腎不全、インシュリン依存性糖尿病、インシュリン非依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、幼児および成人呼吸窮迫症候群、肺気腫、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、ビタミンE欠乏性、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、乾癬、
- 20 疼痛、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、放射線障害、火傷、体外受精効率化、高カルシウム血症、硬直性脊椎炎、骨減少症、骨ペーチェット病、骨軟化症、骨折、急性バクテリア髄膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、侵襲性ブドウ球菌感染症、結核、全身性真菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘-帯状疱疹ウイルス感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、急性ウイルス脳炎、脳炎、髄膜炎、感染症に伴う免疫機能低下、喘息、
- 25 アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、発熱、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、痛風、胃アトニー、痔疾、全身性エリテマトーサス、脊髄

損傷、不眠症、統合失調症、癲癇、肝硬変、肝不全、不安定狭心症、心弁膜症、透析による血小板減少症または低血圧症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、癌転移、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、大腸癌、胃癌、卵巢癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫、抗癌剤や免疫抑制剤投与による副作用などの予防・治療にも有効に使用することができる。従って、シクロアルケン化合物または化合物Aを含有してなる本発明の重症セプシス予防治療剤は、上記の疾患を併発する重症セプシス患者の治療薬として有用である。

シクロアルケン化合物または化合物Aは他の薬物と併用して使用することができる。そのような併用薬としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬、抗血小板薬、血栓溶解薬、免疫調節薬、抗原虫薬、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、麻薬拮抗薬、抗潰瘍薬、高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク安定化薬、心筋保護薬、甲状腺機能低下症治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、利尿薬、高血圧治療薬、心不全治療薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、強心薬、血管拡張薬、血管収縮薬、不整脈治療薬、糖尿病治療薬、昇圧薬、精神安定薬、抗精神病薬、アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬、精神分裂病治療薬、抗腫瘍薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、関節炎治療薬、抗リウマチ薬、抗アレルギー薬、抗喘息薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、頻尿・尿失禁治療薬、タンパク質分解薬、タンパク質分解酵素阻害薬、抗SIDS薬、抗セプシス薬、抗セプティックショック薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、炎症性メディエーター産生抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター産生抑制薬、 $\alpha 1$ アドレナリン作動薬などが挙げられ、なかでも抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬などが好ましい。具体的には以下のものが挙げられる。

(1) 抗菌薬

①サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

②キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

③抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

④抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど。

⑥抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

⑦抗スピロヘータ薬

⑧抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リピドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレシピボキシル、セフトジジウム、セフピラミド、セフスロジン、セ

- フメノキシム、セフボドキシムプロキシチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、
- 5 スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオディックス (J. Antibiotics) , 38, 877-885 (1985)〕など。

(2) 抗真菌薬

- ①ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)
- 10 ②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど
- ③シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)
- ④イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)
- 15 ⑤トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン〕
- 20 ⑥チオカルバミン酸誘導体 (例、トリナフトール)
- ⑦エキノカンジン系誘導体 (例、カスポファンジン、ミカファンジン、アニデュラファンジン) など。

(3) 非ステロイド性抗炎症薬

- アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、
- 25 ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸

チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、
ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマ
ロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サ
リチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モ
5 ルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシ
モルフォンまたはその塩など。

(4) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリウムシ
ノロン、トリウムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニ
10 ド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、
フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

(5) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路
阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、
15 アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウムなど。

(6) 抗血小板薬

オザクレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アル
プロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモールなど。

(7) 血栓溶解薬

20 チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

(8) 免疫調節薬

シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、
乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インター
ロイキン、インターフェロンなど。

25 (9) 抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニー
ネ、硫酸キニーネなど。

(10) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレブタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

10 (11) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウムなど。

(12) 麻酔薬

(12-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン) など。

(12-2) 全身麻酔薬

①吸入麻酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、

②静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール) など。

(13) 麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

(14) 抗潰瘍薬

メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど。

5 (15) 高脂血症治療薬

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど)、フィブラート系薬剤(例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど)、胆汁酸吸着薬(例、コレスチラミンなど)、ニコチン酸製剤(例、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど)、プロブコール及びその誘導体、多価不飽和脂肪酸誘導体(例、イコサペント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、スクワレンエポキシゲナーゼ阻害薬、CETP 阻害薬、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレイティン (Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796 (1990)]、LDL 受容体増加薬、コレステロール吸収阻害薬 (Ezetimibe など)、MTP 阻害薬、回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬、SCAP リガンド、FXR リガンドなど。

20 (16) 動脈硬化症治療薬

MMP 阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT 阻害薬 (Avasimibe, Eflucimibe など)、apoAI Milano とその類似物質、スカベンジャー受容体阻害薬、15-リポキシゲナーゼ阻害薬、ホスホリパーゼ A2 阻害薬、ABCA1 活性加薬、LXR リガンド、スフィンゴミエリナーゼ阻害薬、パラオキシナーゼ活性加薬、エストロジェン受容体作動薬など。

(17) HDL 増加薬

スクワレン合成酵素阻害薬、CETP 阻害薬、LPL 活性化薬など。

(18) 不安定プラーク安定化薬

MMP 阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT 阻害薬、リピド・リッチ・プラーク退縮剤など。

(19) 心筋保護薬

心臓ATP-K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

5 (20) 甲状腺機能低下症治療薬

乾燥甲状腺(チレオイド)、レボチロキシンナトリウム(チラージンS)、リオチロニジンナトリウム(サイロニン、チロミン)など。

(21) ネフローゼ症候群治療薬

10 プレドニゾロン(プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール)、ベタメタゾン(リンデロン)など。

(22) 慢性腎不全治療薬

15 利尿薬〔例、フロセミド(ラシックス)、フメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、Ca拮抗薬(マニジピン)、 α 受容体遮断薬、AII拮抗薬(カンデサルタン)〕など。

(23) 利尿薬

20 サイアザイド系利尿薬(ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬(クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチ克蘭、ソトラゾン、トリパミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミドなど)、カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、トリウムテレンなど)。

(24) 高血圧治療薬

25 ①交感神経抑制薬

α_2 刺激薬(例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど)、神経節遮断薬(例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど)、シナプス前遮断剤(例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセル

ピン、シロシゴピンなど)、ニューロン遮断薬(例、ベタニジン、グアネチジンなど)、 α_1 遮断薬(例、プナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジルなど)、 β 遮断薬(例、プルプラノロール、ナドロール、チモロール、ニブラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ピソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど)など。

②血管拡張薬

カルシウムチャンネル拮抗薬(例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ペニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど)、フタラジン誘導体(例、ブトララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど)など。

③ACE 阻害薬

アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど。

④AII 拮抗薬

ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど。

⑤利尿薬(例えば前述の利尿薬など)

(25) 心不全治療薬

強心薬(例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジンなど)、 α 、 β 刺激薬(例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど)カルシウムチャンネル感受性増強薬(例、ピモベンタンなど)、硝酸薬(例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど)、ACE 阻害薬(例えば前述のACE 阻害薬など)、利尿薬(例えば前述の利尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベ

スナリノン、アミノフィリンなど。

(26) 筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

(27) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

10 (28) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

15 (29) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

(30) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミンなど。

20 (31) 不整脈治療薬

①ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど)

② β 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、プフェトロール、オクスプレノロール、アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチロールなど)

③カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロンなど)

④カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼムなど) など。

(32) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ーストロファンチンなど。

(33) 糖尿病治療薬

- 5 スルホニル尿素剤（例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど）、ピグアナイド剤（例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど）、 α -グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース、アカルボースなど）、インスリン抵抗性改善薬（例、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン、トログリタゾンなど）、インスリン、グルカゴン、
- 10 糖尿病性合併症治療薬（例、エパルレスタットなど）など。

(34) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

15 (35) 抗精神病薬

- 塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、プロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、
- 20 ゴテピンなど。

(36) アルツハイマー病治療薬

- ①ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、TAK-147等のコリンエステラーゼ阻害剤
- ②イデベノン、メマンチン、ピンボセチン等の脳機能賦活薬など。

25 (37) 抗パーキンソン薬

L-ドーパ、デプレニル、カルビドパ+レボドパ、ペルゴライド、ロピニロール、カベルゴリン、プラミベキソール、エンタカプロン、ラザベミドなど。

(38) 筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬

リルゾール、メカセルミン、ガバペンチンなど。

(39) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリ
プチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロ
5 チリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

(40) 精神分裂病治療薬

オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、イロペリドンなど。

(41) 抗腫瘍薬

6-O- (N-クロロアセチルカルバモイル) フマギロール、ブレオマイシン、
10 メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、ア
ドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシ
ル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レ
バミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルピシン、
塩酸アクラルピシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリス
15 チン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファ
ラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオブ
リン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテスト
ステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオス
タン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸エユープリン、酢酸プセレ
20 リンなど。

(42) ビタミン薬

①ビタミンA類：ビタミンA₁、ビタミンA₂およびパルミチン酸レチノール

②ビタミンD類：ビタミンD₁、D₂、D₃、D₄およびD₅

③ビタミンE類： α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、
25 δ -トコフェロール、ニコチン酸dl- α -トコフェロール

④ビタミンK類：ビタミンK₁、K₂、K₃およびK₄

⑤葉酸（ビタミンM）

⑥ビタミンB類：ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₃、ビタミンB₅、ビタミ

ンB₆およびビタミンB₁₂

⑦ビオチン（ビタミンH）など。

（4 3）ビタミン誘導体

5 ビタミンの各種誘導体、例えば、5，6－トランス－コレカルシフェロール、2，5－ヒドロキシコレカルシフェロール、1－ α －ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD₃誘導体、5，6－トランス－エルゴカルシフェロール等のビタミンD₂誘導体など。

（4 4）抗アレルギー薬

10 ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラナルカスト水和物、セラトロダストなど。

（4 5）抗喘息薬

15 塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケト
20 チフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラナルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチアオン、プロピオン酸ベクロペタゾンなど。

（4 6）アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

25 （4 7）アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジ
ン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキ
タジンなど。

(48) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

(49) 抗セプシス薬

r BPI-21 (バクテリシダルパーミアピリティ インクリージング プロテイン)、BI-51017 (アンチトロンビンIII)、SC-59735 (r TFPI)、r-PAF アセチルヒドラーゼ、LY-203638 (r-活性化プロテインC)、抗TNF- α 抗体、抗CD14抗体等のペプチド性化合物、JTE-607、E-5531、E-5564、S-5920、FR-167653、ONO-1714、ONO-5046(sivelestat)、GW-273629、RWJ-67657等の非ペプチド性化合物など。

10 (50) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロスタグランジン類など。

シクロアルケン化合物または化合物Aと他の薬物とを併用した場合、次のような効果を有する。

15 (1) シクロアルケン化合物または化合物Aや併用薬物を単独投与した場合よりも、これらの投与量を軽減することができる。

(2) 上記したセプシス、特に重症セプシス、セプティックショック、炎症性疾患、感染性疾患等の疾患に対して、相乗的な治療効果が得られる。

20 (3) 菌感染などの疾患に伴い発症する種々の疾患に対して、広く治療効果を発揮する。

併用に際しては、シクロアルケン化合物または化合物Aと併用薬物の投与時期は限定されず、シクロアルケン化合物もしくは化合物Aまたはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に
25 準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、シクロアルケン化合物または化合物Aと併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、

例えば、（１）シクロアルケン化合物もしくは化合物Ａまたはその医薬組成物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）シクロアルケン化合物もしくは化合物Ａまたはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）シクロアルケン化合物もしくは化合物Ａまたはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）シクロアルケン化合物もしくは化合物Ａまたはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）シクロアルケン化合物もしくは化合物Ａまたはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、シクロアルケン化合物もしくは化合物Ａまたはその医薬組成物；併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明の併用剤におけるシクロアルケン化合物または化合物Ａと併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤におけるシクロアルケン化合物または化合物Ａの含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量％、好ましくは約０．１ないし５０重量％、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量％程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量％、好ましくは約０．１ないし５０重量％、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量％程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１ないし９９．９９重量％、好ましくは約１０ないし９０重量％程度である。

また、シクロアルケン化合物または化合物Ａおよび併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

シクロアルケン化合物または化合物Ａをヒトに投与する場合、それ自体あるいは

適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、経口投与剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤など）、非経口投与剤（例、注射剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮投与製剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）などの医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。

5 これらの製剤は、例えば、製剤の製造において通常一般に用いられる自体公知の方法を適用することにより製造することができる。製剤中のシクロアルケン化合物または化合物Aの配合割合は、その形態によっても異なるが、例えば前記した経口投与剤においては約10乃至約95重量%が好ましく、例えば前記した非経口投与剤では約0.001乃至約95重量%が好ましい。

10 例えば注射剤は、シクロアルケン化合物または化合物Aを可溶化剤（例、β-シクロデキストリン類など）、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など）などとともに常法に従って水性注射剤にすることもでき、あるいは植物油（例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油など）、プロピレングリコールなどに、適宜溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形することもできる。

20 経口投与製剤は、シクロアルケン化合物または化合物Aに、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを適宜添加して圧縮成形し、次いで必要に応じて、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的
25 のための自体公知の方法でのコーティングなどを施すことにより製造することもできる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニック F68、セルロースア

セテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギッド（ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸、アクリル酸共重合）、色素（例、酸化チタン、ベンガラなど）などが適宜用いられる。

- 5 シクロアルケン化合物または化合物Aは、固状、半固状あるいは液状の外用剤としても用いることができる。

例えば、固状の外用剤は、シクロアルケン化合物または化合物Aをそのまま、あるいは賦形剤（例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、
10 混合し、粉状の組成物とすることにより製造されることもできる。半固状の外用剤は、常法に従って製造し、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏剤として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の製造に用いる手段あるいはそれに準じた手段により、油性あるいは水性の懸濁剤とすることにより製造されることもできる。

- 15 また、固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを適宜加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリンなどを基剤として、1 gあたりシクロアルケン化合物または化合物Aを通常約0.1乃至約100 mg含有する軟膏剤として、
20 用いることもできる。

シクロアルケン化合物または化合物Aは、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド（例、カカオ脂、ウィテップゾール類（ダイナマイトノーベル社製）など）、中級脂肪酸（例、ミグリオール酸（ダイナマイトノーベル社
25 製）など）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが適宜用いられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが用いられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが適宜用いられる。

シクロアルケン化合物または化合物Aの投与量は、年齢、体重、症状、剤形、投与
方法、投与期間などにより異なるが、例えば、重症セプシスの患者（成人、体重
約60kg）一人あたり、通常、化合物Aとして1日約0.01乃至約1000mg
/kg、好ましくは約0.01乃至約100mg/kg、より好ましくは約0.1乃至
5 約100mg/kg、とりわけ約0.1乃至約50mg/kgを、なかでも約1.
5乃至約30mg/kgを1日1回から数回に分けて経口または非経口投与される。
もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少
ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

本発明の併用剤の投与量は、化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、
10 投与期間などにより異なるが、例えば、重症セプシスの患者（成人、体重約60kg）
一人あたり、通常、シクロアルケン化合物または化合物Aおよび併用薬物とし
て、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約10
0mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～
約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分
15 けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するの
で、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要
のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能
である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体
20 重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類
などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投
与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01
～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常
1日1～4回に分けて投与する。

25 本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を
先に投与した後、シクロアルケン化合物または化合物Aを投与してもよいし、シク
ロアルケン化合物または化合物Aを先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよ
い。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法に

より異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内にシクロアルケン化合物または化合物Aを投与する方法が挙げられる。シクロアルケン化合物または化合物Aを先に投与する場合、シクロアルケン化合物または化合物Aを投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

本発明はまた、非ペプチド性化合物を含有してなるTLRシグナル阻害剤を提供する。「TLRシグナル」とは、任意のToll-like receptorが微生物の菌体成分などを認識して生体防御反応を誘導するためのシグナル伝達をいい、例えば、公知のTLR1～TLR10を介したシグナル伝達が挙げられる。

本発明のTLRシグナル阻害剤（以下、本発明の阻害剤という場合もある）の有効成分である非ペプチド性化合物は、上記のいずれかのTLRを介したシグナル伝達を阻害しNOおよび／またはサイトカインなどの炎症性メディエーターの産生を抑制し得るものであれば特に制限はない。TLR4を介したシグナル伝達を特異的に阻害し得るものが好ましいが、他のTLRシグナルを特異的に阻害するものや、複数種のTLRを阻害し得るものもまた好ましい。例えば、分子量約1000以下、好ましくは約500以下の低分子の非ペプチド性化合物が用いられ、中でもシクロアルケン化合物または上記化合物Aが好ましく用いられる。

これらの非ペプチド性化合物は、人体に対する安全性が高く、医薬（例えば、各種疾病の予防・治療剤）、動物薬などとして、哺乳動物（例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等）に用いられる。

本発明における非ペプチド性化合物は、低毒性でTLRシグナル阻害作用を有し、NOおよび／またはサイトカインの産生などの炎症性メディエーターを抑制するので、該シグナルの変化に起因する疾患、例えば、臓器障害等の予防・治療に有用である。ここでいう臓器とは、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、骨・関節系、消化器系または腎・尿路系の各種臓器をいう。本発明の非ペプチド性化合物を含有してなるTLRシグナル阻害剤は、具体的には、TLRシグナルの変化に起因する、
(1) 中枢神経系疾患 [(i) 神経変性疾患（例、老年期痴呆、アルツハイマー病、ダ

ウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症、糖尿病性ニューロパシー等)、(ii)脳循環器障害(例、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化に伴う脳循環不全等)時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(iii)記憶障害(例、老年期痴呆、健忘症等)など)、特にアルツハ

5 イマー病、

(2) 循環器系疾患 [(i)急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、(ii)末梢動脈閉塞症、(iii)冠動脈インターベンション(経皮的冠動脈形成術(P T C A)、アテレクトミー(DCA)、ステント留置等)後の再狭窄、(iv)冠動脈バイパス手術後の再狭窄、(v)その他の末梢動脈におけるインターベンション(血管形成術、アテ
10 レクトミー、ステント留置等)及びバイパス手術後の再狭窄、(vi)心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、(vii)間歇性跛行、(viii)脳卒中(脳梗塞、脳塞栓、脳出血など)、(ix)ラクネ梗塞、(x)脳血管性痴呆、(xi)動脈硬化症(例えば、アテローム性動脈硬化症など)およびこれらに起因する疾患(例えば、心筋梗塞等の虚血性心疾患および脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害など)、(xii)心不全、(xiii)不整脈、(xiv)動
15 脈硬化巣の進展、(xv)血栓形成、(xvi)低血圧症、(xvii)ショック、(xviii)ショック性血管塞栓(播種性血管内血液凝固(D I C)など)]、特に動脈硬化症、
(3) 呼吸器系疾患 [呼吸窮迫症候群、呼吸不全、肺気腫、肺炎、気管支炎、細気管支炎など]、

(4) 骨・関節系疾患 [慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、骨軟化症、骨減少症、骨ペ
20 ーチェット病、骨軟化症など]、特に慢性関節リウマチ、

(5) 消化器・肝胆膵系疾患 [潰瘍性大腸炎、胃炎、消化性潰瘍、肝硬変、肝不全、肝炎、胆嚢炎、膵炎など]、特に潰瘍性大腸炎、

(6) 腎・尿路系疾患 [腎炎、腎不全、膀胱炎など]

またはこれらが組み合わさった疾患(多臓器不全など)などの予防・治療に有用で
25 ある。また、本発明の非ペプチド性化合物を含有してなるTLRシグナル阻害剤は、TLRシグナルの変化に起因する感染症、特に臓器障害を伴うセプシス(重症セプシス)の予防・治療にも有用である。

従って、本発明は、非ペプチド性化合物(好ましくは分子量約1000以下)、

好ましくはシクロアルケン化合物または上記化合物Aを有効成分として含有するT L Rシグナル阻害剤を含有してなる、T L Rシグナルの変化に起因する疾患（例えば、上記のいずれかの疾患）の予防治療剤をも提供する。

本発明における非ペプチド性化合物は、上記のシクロアルケン化合物または化合物Aと同様の方法により、T L Rシグナル阻害剤またはそれを含有するT L Rシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤として、製剤化することができ、上記と同様の投与経路や投与量などで哺乳動物に投与することができる。

本発明における非ペプチド性化合物は、上記疾患の予防治療において、シクロアルケン化合物または化合物Aについて上記したような併用薬物と組み合わせて用いることができる。特に重症セプシスの予防治療においては、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて用いることができる。また、アルツハイマー病など中枢神経系疾患の予防治療においては、アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬および精神分裂病治療薬より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて用いることができる。さらに、動脈硬化症など循環器系疾患の予防治療においては、高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL増加薬および不安定プラーク安定化薬より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて用いることができる。

本発明により、T L Rシグナルに選択的な阻害物質として本発明の非ペプチド性化合物、特にシクロアルケン化合物、就中化合物Aが見出された。また、これらのT L Rシグナル阻害物質の作用により、上述の各種臓器障害、重症セプシスなどの感染症、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患、動脈硬化症などの循環器系疾患、慢性関節リウマチなどの骨・関節系疾患、潰瘍性大腸炎などの消化器系疾患などが改善されることが見出された。従って、本発明はまた、T L Rシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害、重症セプシスなどの感染症、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患、動脈硬化症などの循環器系疾患、慢性関節リウマチなどの骨・関節系疾患、潰瘍性大腸炎などの消化器系疾患などの予防治療剤を提供する。

T L Rシグナル阻害物質としては、例えば、ペプチド性化合物（例えば、抗T L R抗体、T L R阻害ペプチド、M I F（migration inhibitory factor）、マクロファージなど）および上記の非ペプチド性化合物、好ましくはシクロアルケン化合物または化合物Aが挙げられる。従って、本発明のT L Rシグナル阻害物質は低毒性
5 であり、哺乳動物(例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等)の臓器障害等の予防治療に好ましく用いられる。

T L Rシグナル阻害物質は、上記の非ペプチド性化合物と同様の方法により製剤化することができ、上記と同様の投与経路や投与量などで哺乳動物に投与することができる。

10 該臓器障害等の予防治療剤は、上記のいずれかの併用剤と同様の併用薬物と組み合わせ用いることができ、上記と同様の投与経路や投与量などで哺乳動物に投与することができる。

また、本発明は、T L Rシグナルを、T L Rシグナル阻害物質によって阻害する他、他の方法（例えば、低温チャンバーに入れることによる低体温療法、または、
15 睡眠術や睡眠薬投与による催眠療法など）によって阻害することにより、重症セプシスまたは上記の臓器障害の予防治療方法を提供する。

実施例

以下、参考例、実施例および試験例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本
20 発明はこれらに限定されない。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200（200MHz）型スペクトルメーターで測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒において（ ）内に示した数値は、各溶媒の容量混合比である。％は、特記しない限り重量パーセントを意味する。またシリカゲルクロマトグラフィー
25 における溶媒の比は、混合する溶媒の容量比を示す。

高極性ジアステレオマーとは、同一条件下（例えば、溶媒として酢酸エチル／ヘキサンなどを用いることができる）で、順相薄層クロマトグラフィーのR f値を比較した場合にR f値が小さいほうのジアステレオマーを意味し、低極性ジアステレ

オマーとはR_f値が大きいほうのジアステレオマーを意味する。

融点は柳本社製融点測定装置を用いて測定した。粉末X線結晶回折のデータは線源としてCu-K α_1 線を用い、RINT2500型（理学電気（株））を用いて測定した。

5 実施例中の各記号は次のような意味を有する。

s : シングレット、d : ダブレット、t : トリプレット、q : クワルテット、dd : ダブルダブレット、tt : トリプルトリプレット、m : マルチプレット、br : 幅広い、J : カップリング定数

10 以下の参考例AはWO 99/46242の参考例に、参考例BはWO 99/46242の実施例に、参考例CはWO 01/10826の参考例に、参考例DはWO 01/10826の実施例に従って製造できる。

〔参考例A〕

参考例A 1 エチル 2-スルホ-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A 2 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

15 参考例A 3 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート

参考例A 4 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート

参考例A 5 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ナトリウム塩

参考例A 6 1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

20 参考例A 7 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

参考例A 8 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-クロロ安息香酸 メチルエステル

参考例A 9 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-クロロ安息香酸

25 参考例A 10 tert-ブチル N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンゾイル)グリシナート

参考例A 11 tert-ブチル N-(4-アミノ-3-クロロベンゾイル)グリシナート

参考例A 12 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸

参考例 A 1 3 エチル 2-メルカプト-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 1 4 エチル 2-クロロスルホニル-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

5 参考例 A 1 5 エチル 5-tert-ブチル-2-メルカプト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 1 6 エチル 5-tert-ブチル-2-クロロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

10 参考例 A 1 7 エチル 5,5-ジメチル-2-メルカプト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 A 1 8 エチル 2-クロロスルホニル-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

〔参考例 B〕

15 参考例 B 1 エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物1)

参考例 B 2 エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-メチルスルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物2)

参考例 B 3 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物3)

20 参考例 B 4 エチル 6-[N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物4)

参考例 B 5 エチル 6-[N-(4-ニトロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物5)

25 参考例 B 6 エチル 6-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物6)

エチル 2-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物7)

参考例 B 7 エチル 2-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シク

ロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物9)

参考例 B 8 2-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3 (2H) -オン 1,1-ジオキシド (化合物67)

5 エチル 2-[N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物8)

参考例 B 9 エチル 6-[N-(2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物10)

参考例 B 10 エチル 6-[N-(3-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物11)

10 参考例 B 11 2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3 (2H) -オン 1,1-ジオキシド (化合物68)

エチル 6-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物12)

15 エチル 2-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物18)

参考例 B 12 エチル 6-[N-(2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物13)

参考例 B 13 エチル 6-[N-(2,3-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物14)

20 参考例 B 14 エチル 6-[N-(2,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物15)

参考例 B 15 エチル 6-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物16)

25 参考例 B 16 エチル 6-[N-(3,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物17)

参考例 B 17 1-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物19)

d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-

カルボキシラート(化合物20)

参考例 B 1 8 エチル 6-[N-(2-エトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物21)

参考例 B 1 9 メチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物22)

参考例 B 2 0 プロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物23)

参考例 B 2 1 メチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物24)

10 参考例 B 2 2 イソプロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物25)

参考例 B 2 3 エチル 6-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物26)

参考例 B 2 4 エチル 6-[N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物27)

参考例 B 2 5 エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物28)

参考例 B 2 6 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物29)

20 参考例 B 2 7 エチル 6-[N-(4-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物 30)

参考例 B 2 8 エチル 6-[N-(2,3,4-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物31)

参考例 B 2 9 イソブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物32)

参考例 B 3 0 ブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物33)

参考例 B 3 1 エチル 6-[N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シ

クロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物34)

参考例 B 3 2 エチル 6-[N-(2,4-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物35)

参考例 B 3 3 エチル 6-[N-(2-アセトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物36)

参考例 B 3 4 エチル 6-[N-(3-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物37)

参考例 B 3 5 エチル 6-[N-(2,3-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物38)

10 参考例 B 3 6 エチル 6-[N-(2-エチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物39)

参考例 B 3 7 エチル 6-[N-[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物40)

15 参考例 B 3 8 エチル 6-[N-(2,5-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物41)

参考例 B 3 9 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物42)

参考例 B 4 0 エチル 6-[N-(2,4,5-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物43)

20 参考例 B 4 1 エチル 6-[N-[4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物44)

参考例 B 4 2 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物45)

25 参考例 B 4 3 エチル 6-[N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物46)

参考例 B 4 4 エチル 6-[N-(2,6-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物47)

参考例 B 4 5 エチル 6-[N-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]スルファモイ

ル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物48)

参考例B 4 6 エチル 6-[N-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物49)

参考例B 4 7 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメチルフェニル)スルファモイル]-1-

5 シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物50)

参考例B 4 8 エチル 6-[N-(4-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物51)

参考例B 4 9 ペンジル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物52)

10 参考例B 5 0 エチル 6-[N-[4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物53)

参考例B 5 1 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物54)

参考例B 5 2 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-シアノフェニル)スルファモイル]-1-シク

15 ロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物55)

参考例B 5 3 2-ヒドロキシエチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物56)

参考例B 5 4 エチル 6-[N-[2-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物57)

20 参考例B 5 5 エチル 2-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物66)

エチル 5-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物58)

参考例B 5 6 tert-ブチル [6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-イル]カルボニルオキシアセタート(化合物59)

25

参考例B 5 7 [6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-イル]カルボニルオキシ酢酸(化合物60)

参考例B 5 8 エチル 7-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロ

ヘプテン-1-カルボキシラート(化合物61)

参考例B 5 9 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物62)

- 5 参考例B 6 0 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物63)

参考例B 6 1 エチル 5-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物64)

- 10 参考例B 6 2 2-[4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド (化合物69)

参考例B 6 3 エチル 7-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート(化合物65)

参考例B 6 4 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(化合物70)

- 15 参考例B 6 5 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物29)

参考例B 6 6 エチル (6S)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物71)

- 20 エチル (6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(d-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物72)

参考例B 6 7 エチル 6-[N-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物73)

- 25 参考例B 6 8 エチル 6-[N-(4-ブromo-2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物74)

参考例B 6 9 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物75)お

よび低極性ジアステレオマー(化合物76)

参考例 B 7 0 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物77)および低極性ジアステレオマー(化合物78)

- 5 参考例 B 7 1 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3-tert-ブチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー (化合物79)および低極性ジアステレオマー (化合物80)

参考例 B 7 2 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-tert-ブチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー (化合物81)および低極性ジアステレオマー (化合物82)

- 10

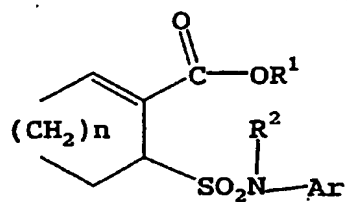
参考例 B 7 3 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物83)

参考例 B 7 4 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物84)

- 15 参考例 B 7 5 エチル 3-プロモ-6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物85)

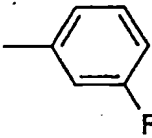
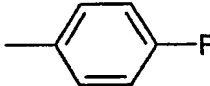
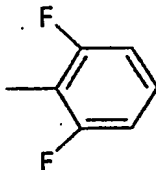
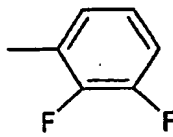
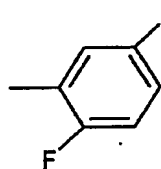
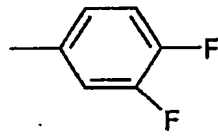
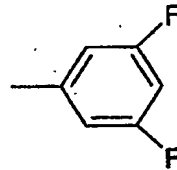
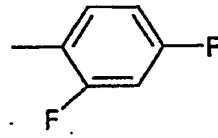
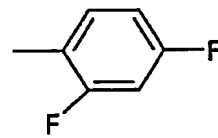
化合物 1 ~ 8 5 の化学構造式を表 1 ~ 表 1 2 に示す。

〔表1〕

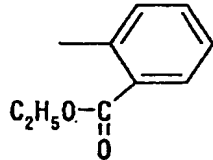
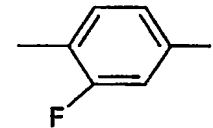
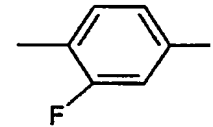
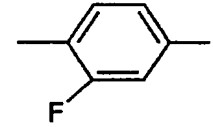
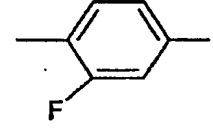
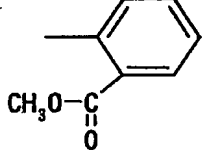
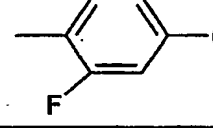
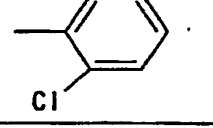
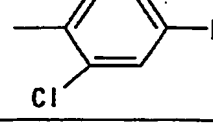
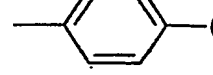


化合物番号	R ¹	R ²	Ar	n
1	C ₂ H ₅	H		2
2	C ₂ H ₅	CH ₃		2
3	C ₂ H ₅	H		2
4	C ₂ H ₅	H		2
5	C ₂ H ₅	H		2
6	C ₂ H ₅	H		2
10	C ₂ H ₅	H		2

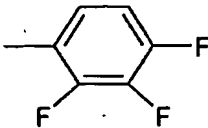
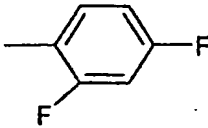
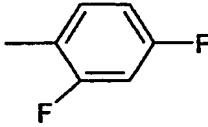
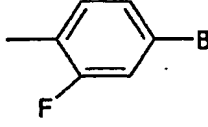
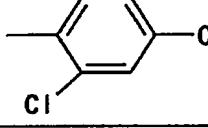
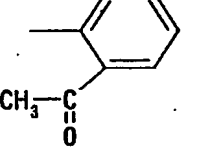
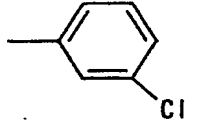
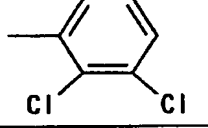
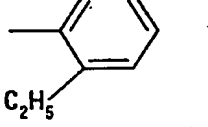
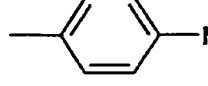
〔表 2〕

11	C ₂ H ₅	H		2
12	C ₂ H ₅	H		2
13	C ₂ H ₅	H		2
14	C ₂ H ₅	H		2
15	C ₂ H ₅	H		2
16	C ₂ H ₅	H		2
17	C ₂ H ₅	H		2
19 (1-体)	C ₂ H ₅	H		2
20 (α-体)	C ₂ H ₅	H		2

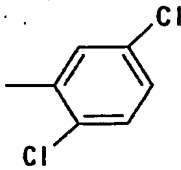
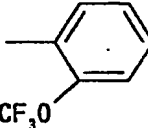
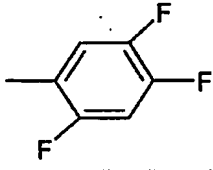
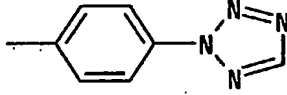
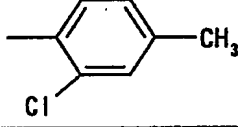
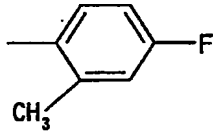
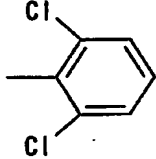
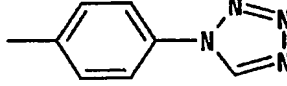
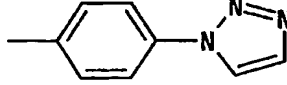
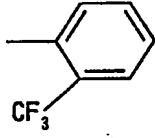
[表 3]

21	C_2H_5	H		2
22	CH_3	H		2
23	$(CH_2)_2CH_3$	H		2
24	CH_3	H		2
25	$CH(CH_3)_2$	H		2
26	C_2H_5	H		2
27	C_2H_5	H		2
28	C_2H_5	H		2
29	C_2H_5	H		2
30	C_2H_5	H		2

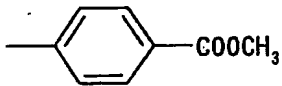
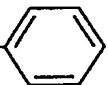
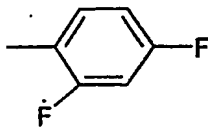
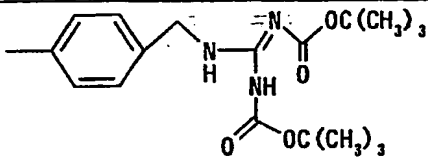
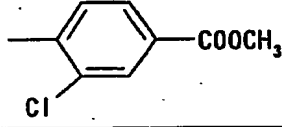
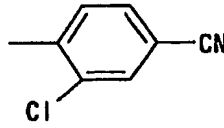
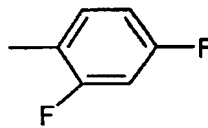
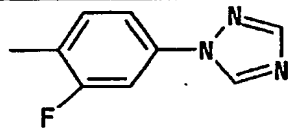
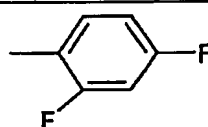
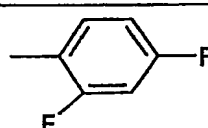
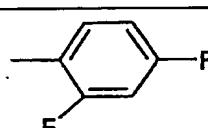
〔表 4〕

31	C_2H_5	H		2
32	$CH_2CH(CH_3)_2$	H		2
33	$(CH_2)_3CH_3$	H		2
34	C_2H_5	H		2
35	C_2H_5	H		2
36	C_2H_5	H		2
37	C_2H_5	H		2
38	C_2H_5	H		2
39	C_2H_5	H		2
40	C_2H_5	H		2

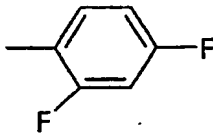
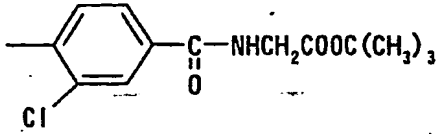
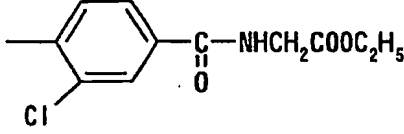
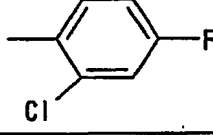
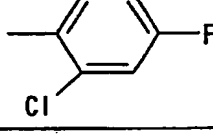
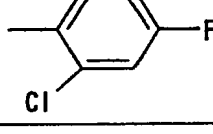
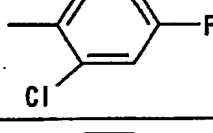
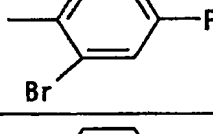
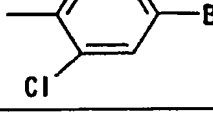
〔表 5〕

41	C ₂ H ₅	H		2
42	C ₂ H ₅	H		2
43	C ₂ H ₅	H		2
44	C ₂ H ₅	H		2
45	C ₂ H ₅	H		2
46	C ₂ H ₅	H		2
47	C ₂ H ₅	H		2
48	C ₂ H ₅	H		2
49	C ₂ H ₅	H		2
50	C ₂ H ₅	H		2

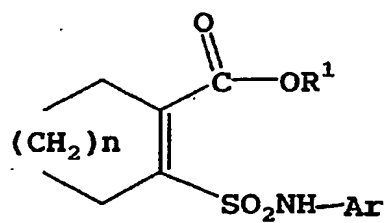
〔表 6〕

51	C_2H_5	H		2
52	CH_2 	H		2
53	C_2H_5	H		2
54	C_2H_5	H		2
55	C_2H_5	H		2
56	$(CH_2)_2OH$	H		2
57	C_2H_5	H		2
58	C_2H_5	H		1
59	$CH_2COOC(CH_3)_3$	H		2
60	CH_2COOH	H		2

〔表 7〕

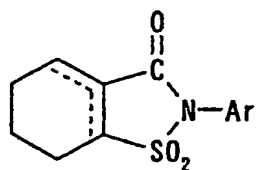
61	C_2H_5	H		3
62	C_2H_5	H		2
63	C_2H_5	H		2
64	C_2H_5	H		1
65	C_2H_5	H		3
71 (S-体)	C_2H_5	H		2
72 (R-体)	C_2H_5	H		2
73	C_2H_5	H		2
74	C_2H_5	H		2

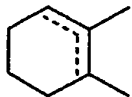
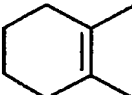
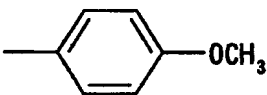
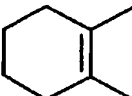

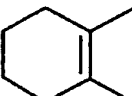
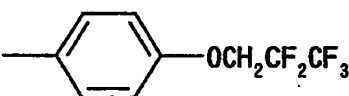
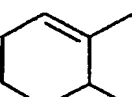
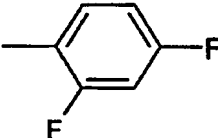
〔表 8〕



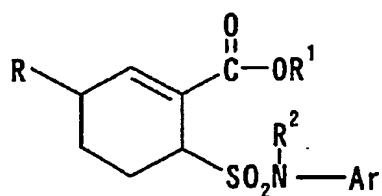
化合物番号	R¹	Ar	n
7	C₂H₅		2
8	C₂H₅		2
9	C₂H₅		2
18	C₂H₅		2
66	C₂H₅		1

〔表 9〕



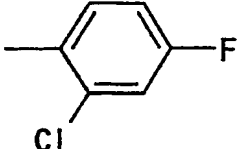
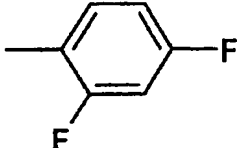
化合物番号		Ar
67		
68		
69		
70		

〔表 10〕

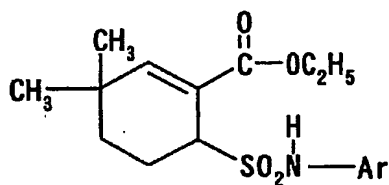


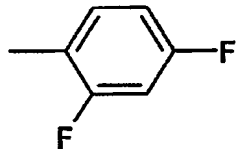
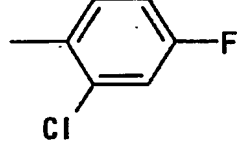
化合物番号	R ¹	R ²	R	Ar
75 (高極性 ジアステレオマー)	C ₂ H ₅	H		
76 (低極性 ジアステレオマー)	C ₂ H ₅	H		
77 (高極性 ジアステレオマー)	C ₂ H ₅	H		
78 (低極性 ジアステレオマー)	C ₂ H ₅	H		
79 (高極性 ジアステレオマー)	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	
80 (低極性 ジアステレオマー)	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	
81 (高極性 ジアステレオマー)	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	

〔表 1 1〕

82 (低極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H	$C(CH_3)_3$	
85	C_2H_5	H	Br	

〔表 1 2〕



化合物番号	Ar
83	
84	

5 〔参考例C〕

参考例C 1 エチル 6-(ベンジルスルファニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例C 2 エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

10 参考例C 3 エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 C 4 エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例 C 5 エチル 5-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート

参考例 C 6 エチル 5-スルファニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート

5 ト

参考例 C 7 4-(エトキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-スルホン酸

参考例 C 8 エチル 5-(クロロスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート

[参考例 D]

10 参考例 D 1 エチル 6-(ベンジルスルホニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 1')

参考例 D 2 エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 2')

15 参考例 D 3 エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 3')

参考例 D 4 エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 4')

参考例 D 5 エチル (-)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 5')

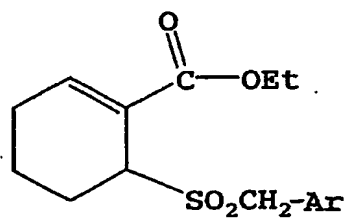
20 エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物 6')

参考例 D 6 エチル 3-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物 7')

25 参考例 D 7 エチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物 8')

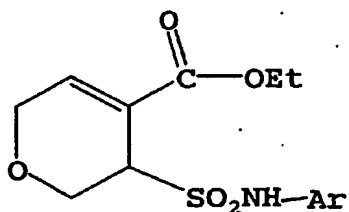
化合物 1'~8'の化学構造式を表 1 3、表 1 4に示す。

〔表 1 3〕



化合物番号	Ar
1'	
2'	
3'	
4'	
5' (-)-体	
6' (+)-体	

〔表 1 4〕



化合物番号	Ar
7'	
8'	

実施例（製剤処方例） 1

	(1)参考例 B 6 6 の化合物 7 2	1 0 mg
5	(2)乳糖	6 0 mg
	(3)コーンスターチ	3 5 mg
	(4)ゼラチン	3 mg
	(5)ステアリン酸マグネシウム	2 mg

参考例 B 6 6 の化合物 7 2 1 0 mg と乳糖 6 0 mg およびコーンスターチ 3 5 mg の混合物を 1 0 %ゼラチン水溶液 0.0 3 ml（ゼラチンとして 3 mg）を用い、1 mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

実施例（製剤処方例） 2

(1)参考例 B 6 6 の化合物 7 2	1 0 mg
-----------------------	--------

(2)乳糖	70 mg
(3)コーンスターチ	50 mg
(4)可溶性デンプン	7 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3 mg

- 5 参考例B 6 6の化合物7 2 10 mgとステアリン酸マグネシウム3 mgを可溶性デンプンの水溶液0.07 ml (可溶性デンプンとして7 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70 mgおよびコーンスターチ50 mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

実施例 (製剤処方例) 3

10	(1)参考例B 6 5の化合物2 9	10 mg
	(2)乳糖	60 mg
	(3)コーンスターチ	35 mg
	(4)ゼラチン	3 mg
	(5)ステアリン酸マグネシウム	2 mg

- 15 参考例B 6 5の化合物2 9 10 mgと乳糖60 mgおよびコーンスターチ35 mgの混合物を10%ゼラチン水溶液0.03 ml (ゼラチンとして3 mg) を用い、1 mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム2 mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣で
- 20 コーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

実施例 (製剤処方例) 4

	(1)参考例B 6 5の化合物2 9	10 mg
	(2)乳糖	70 mg
25	(3)コーンスターチ	50 mg
	(4)可溶性デンプン	7 mg
	(5)ステアリン酸マグネシウム	3 mg

参考例B 6 5の化合物2 9 10 mgとステアリン酸マグネシウム3 mgを可溶

性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70 mg およびコーンスターチ 50 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

試験例 1 エンドトキシンショックモデルでの LPS 接種後投与での効果 (1)

- 5 セプシス発症後の重症化の過程での治療効果を検討するために、エンドトキシンショックモデルにおける LPS 接種後投与での被験物質 (参考例 B 1) の効果を検討した。すなわち、7 週齢の BALB/c 雌性マウス (n=7) に LPS (10 mg/kg) を腹腔内接種し、マウスの生死を一週間観察した。被験物質は 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁し、LPS 接種 1 時間前、直後、30 分後、あるいは 1 時間後に腹腔内接種
10 (30 mg/kg) した。対照群には溶媒を LPS 接種 1 時間前に腹腔内投与した。結果を図 1 に示す。

被験物質は、LPS 接種後 1 時間後に投与しても明確な救命効果を発揮することがわかった。すなわち、被験物質は重症セプシスの状態 (参考試験例 1 参照) で投与することにより、著明な救命効果を期待できる。

15 参考試験例 1 白血球数および血小板数の測定

- マウスに LPS (10 mg/kg) を腹腔内投与した後、指定時間に採血を行い、Calibrated pipet 採集した血液 (約 45 μ L) と 1.5% EDTA-2Na (4.5 μ L) を混合し、自動血球計数装置 (F-800, Sysmex) を用いて白血球数および血小板数を測定した。結果を図 2 および 3 に示す。LPS 接種後 30 分から 1 時間後には白血球数 (図 2)
20 や血小板数 (図 3) の低下が見られ、LPS 接種後 30 - 1 時間には重症セプシス患者で見られるような病態が惹起されている可能性が示唆された。

試験例 2 エンドトキシンショックモデルでの LPS 接種後投与での効果 (2)

- セプシス発症後の重症化の過程での治療効果を検討するために、エンドトキシンショックモデルにおける LPS 接種後投与での被験物質 (参考例 B 6 6) の効果を
25 検討した。すなわち、7 週齢の BALB/c 雌性マウス (n=10) に LPS (4 mg/kg) を腹腔内接種し、マウスの生死を 5 日間観察した。被験物質は大豆油乳化液とし、LPS 接種直後、1、2、4 あるいは 6 時間後に静脈内投与 (10 mg/kg) した。対照群には薬物を含まない乳化液を LPS 接種接種直後に静脈内投与した。結果を図 4 に示す。

被験物質は、LPS接種後4時間後に投与しても明確な救命効果を発揮することがわかった。すなわち、被験物質は重症セプシスの状態（参考試験例1参照）で投与することにより、著明な救命効果を期待できる。

試験例3 ガラクトサミン負荷マウス大腸菌接種致死モデル

- 5 セプシスは感染により引き起こされる全身性の炎症反応であるため、感染モデルにおける菌接種後投与での被験物質（参考例B26）の効果を検討した。すなわち、7週齢のBALB/c雌性マウス(n=8)に肝障害誘発物質であるガラクトサミン（1g/kg）とともに *E. coli* O111 (5.9×10^5 CFU) を腹腔内接種し、マウスの生死を6日間観察した。被験物質を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、菌接種直後、30分後、
10 1、2あるいは4時間後に経口投与(30mg/kg)した。対照群には溶媒を菌接種直後に経口投与した。結果を図5に示す。

- 被験物質は、ガラクトサミンを接種して肝障害を惹起したマウスにおいて菌接種1時間後に投与しても明確な救命効果を発揮することがわかった。すなわち、被験物質には臓器障害を併発するような重症セプシスの状態を改善する効果が期待で
15 きる。

試験例4. TLR 選択的アゴニストによる NO 産生に対する効果

- マウスマクロファージ系細胞株 RAW264.7 細胞を用い、TLR 選択的アゴニストによるサイトカイン産生に対する被験物質の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が 5×10^5 個/mL になるように 10% 非働化ウシ胎児血清添加 RPMI1640 培地に懸濁し、
20 96 ウェルマイクロプレートに 0.2mL/ウェルで播種した。37℃、5% CO₂/95% 空気下で一晩培養した後、培地を 1% 非働化ウシ胎児血清添加 RPMI1640 培地に交換し、被験物質、各種 TLR アゴニスト及びインターフェロン- γ (終濃度 0.1 ng/mL) を添加した。更に一晩培養後、培養上清中の亜硝酸イオン (NO の安定代謝物) 濃度を 2,3-dimaminonaphthalene を用いた蛍光法で定量した。なお、TLR4 選択的
25 アゴニストとしては LPS を、TLR2 選択的アゴニストとしてはペプチドグリカン (PGN) を、TLR9 選択的アゴニストとしては CpG オリゴ DNA (CPG) をそれぞれ終濃度が、5 ng/mL、1 μ g/mL、75 nmol/L となるように添加した。また、被験物質は 10mM となるように N、N - ジメチルホルムアミドに溶かし、0.1mM と

なるように 1%非働化ウシ胎児血清添加 RPMI1640 培地で希釈し、さらに終濃度の 10 倍濃度となるまで培地で希釈し 1/10 添加した。結果を表 1 5 に示す。

〔表 1 5〕

参考例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	LPS	PGN	CPG
B 6 6	10	>1000	>1000
D 4	11	>1000	>1000
D 7	18	530	>1000

- 5 被験物質は TLR4 アゴニストである LPS による NO 産生を 10^{-8} mol/L オーダーの IC₅₀ で抑制したが、TLR2 及び TLR 9 アゴニストである PGN 及び CPG による NO 産生はほとんど抑制しなかった。したがって、被験物質は TLR4 シグナル選択的な阻害剤であるといえる。

試験例 5. β -アミロイドペプチドによるサイトカイン産生に対する効果

- 10 マウスマクロファージ系細胞株 RAW264.7 細胞を用い、アルツハイマー病の発症に関与するとされている β -アミロイドペプチド(1-40)によるサイトカイン産生に対する被験物質(参考例 B 1, 参考例 B 2 6, 参考例 B 3)の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が 5×10^5 個/mL になるように 10%非働化ウシ胎児血清添加 RPMI1640 培地に懸濁し、96 ウェルマイクロプレートに 0.2mL/ウェルで播種した。
- 15 37°C、5%CO₂/95%空気下で一晩培養した後、培地を 1%非働化ウシ胎児血清添加 RPMI1640 培地に交換し、被験物質、 β -アミロイドペプチド(1-40)(終濃度 10 μ M)及びインターフェロン- γ (終濃度 10U/mL)を添加した。更に一晩培養後、培養上清中の腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 及び IL-6 濃度をアマシャム社製エンザイムイムノアッセイキットで測定した。なお、被験物質は 10mM となるように N, N
- 20 -ジメチルホルムアミドに溶かし、0.1mM となるように 1%非働化ウシ胎児血清添加 RPMI1640 培地で希釈し、さらに終濃度の 10 倍濃度となるまで培地で希釈し 1/10 添加した。表 1 6 に抑制率を示した。

〔表 1 6〕

参考例番号	濃度 (μ M)	抑制率 (%)	
		TNF- α	IL-6
B 1	1	77	80
B 1	10	99	100
B 2 6	1	88	93
B 2 6	10	100	96
B 3	1	87	100
B 3	10	97	100

被験物質は β -アミロイドペプチド刺激によるマクロファージ系細胞からのサイトカイン産生を著明に抑制した。

試験例 6. ラットバルーン傷害モデルにおける効果

- 5 雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、sodium pentobarbital (45mg/kg ip) 麻酔下に、頸部を切開し左頸動脈を露出した。Forgaty カテーテル(2F, Baxtar 社製)を大腿動脈から左頸動脈の内頸・外頸動脈分岐部まで挿入、バルーンを拡張し大動脈弓部分岐まで擦過する操作を 3 回繰り返す、総頸動脈を傷害した。傷害後、カテーテルを抜き取り、切開部を縫合、通常の飼育ケージにて個別飼育した。傷害 2 週間後、
- 10 麻酔下に放血致死後、左(傷害)側、右(非傷害側)の頸動脈を、内頸・外頸動脈分岐部から 5mm 心臓側の部分 5mm 摘出、DNA 含量を測定した。薬物(参考例 B 3)は 0.5%メチルセルロースに懸濁し、バルーン傷害施術の日から頸動脈摘出まで 1 日 1 回腹腔内投与した。バルーン傷害施術時は麻酔の 30 分前に投薬の後、バルーン傷害を施した。
- 15 図 6 に示すように、被験物質はバルーン傷害による血管の肥厚を容量依存的に抑制した。

試験例 7. デキストラン硫酸誘発大腸炎モデルにおける効果

- 5%デキストラン硫酸(DSS)溶液を給水瓶にいれ、CBA/J 雌性マウス(8w)に 5 日間自由飲水させ、6 日目に 1%DSS 溶液に切り替えて 7 日間自由飲水させた。薬
- 20 物(参考例 B 3) (10-30 mg/kg)は 0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁し、6 日目より 1%DSS 溶液飲水下で、一日一回 7 日間経口投与した。DSS 飲水 12 日後に体重を測定し、便の観察(grossly bloody stool: GBS)を行った。また、採血を行い、自動血球計数装置(Sysmex)を用いて白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘ

モグロビン濃度 (Hb) およびヘマトクリット値 (Ht) を測定した。結果を表 17 に示す。

[表 17]

	WBC($\times 10^2/\mu\text{L}$)	RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Hb(g/dL)
Normal	39.6 \pm 4.2	941.4 \pm 55.4	16.2 \pm 0.8
Vehicle	95.7 \pm 13.0**	475.8 \pm 46.5**	10.9 \pm 1.0**
参考例 B3 10mg/kg	41.0 \pm 4.1 ⁺	607.5 \pm 45.3	13.2 \pm 0.8
参考例 B3 30mg/kg	53.5 \pm 7.8 ⁺	616.7 \pm 51.1	12.9 \pm 0.5

	Ht(%)	BW(%)	GBS(%)
Normal	53.6 \pm 3.4	108.0 \pm 2.4	0
Vehicle	29.2 \pm 2.4**	93.3 \pm 5.4*	100**
参考例 B3 10mg/kg	35.4 \pm 2.7	102.0 \pm 7.1	83
参考例 B3 30mg/kg	35.1 \pm 2.7	102.8 \pm 7.9	67

5 Data are expressed as means SE of six mice.

*, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$ (Student's test) vs. normal.

⁺, $p \leq 0.05$ (Student's test) vs. vehicle.

10 被験物質は、DSS による WBC、RBC、Hb および Ht の変化を顕著に抑制したので、潰瘍性大腸炎などの治療に有用であることが分かった。

試験例 8. コラーゲン誘発関節炎モデルにおける効果

0.05% 酢酸溶液に牛由来の II 型コラーゲンを溶解し、等量のプロイント完全アジュバントと混ぜてエマルジョンとした。コラーゲンエマルジョンを DBA/1 雄性マウス (6W) (n=10-12) 尾根部皮内に 100 $\mu\text{g}/0.1\text{ mL}$ 投与し、関節炎を誘発した。その経過において四肢の発赤と浮腫の程度を肉眼的に観察した。薬物 (参考例 B 3) (30 mg/kg) は 0.5% MC に懸濁し、コラーゲン免疫より一日一回 (日曜日を除き) 8 週間経口投与した。関節炎発症の評価は毎週行い、発症率を (発症した四肢の数/1 群マウスの肢数 $\times 100$) で表した。関節炎の index は各肢について、無変化を 0 点、

1 指あるいは複数指の腫脹を 1 点、全体に見られる発赤と腫脹を 2 点、全体見られる強度の腫脹を 3 点、関節の強直性変化を伴うものを 4 点、四肢の合計を 16 点とし、（発症マウス全スコアの合計点/1 群マウスの肢数）で表し、1 肢当たり最高を 4 点とした。結果を表 18 に示す。

5 〔表 18〕

	N	Arthritis incidence(%)			Arthritis index		
		6W	7W	8W	6W	7W	8W
Vehicle	12	58.3	65.0	70.0	1.20	1.23	1.40
参考例 B3	10	37.5	40.0	60.0	0.65	0.80	1.15

被験物質は、関節炎の発症率および index を顕著に改善したので、慢性関節リウマチなどの治療に有用であることが分かった。

10 産業上の利用可能性

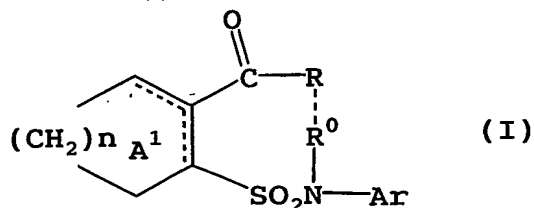
シクロアルケン化合物を含有してなる本発明の医薬は、セプシス、特に重症セプシスの予防・治療剤として有用である。また、非ペプチド性化合物を含有してなる本発明の TLR シグナル阻害剤は、各種臓器障害、重症セプシス、アルツハイマー病、動脈硬化症、潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ等の予防・治療剤として有用で

15 ある。

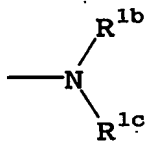
請求の範囲

1. シクロアルケン化合物を有効成分として含有する重症セブシス予防治療剤。

2. 式(I)：



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^1$ （式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：



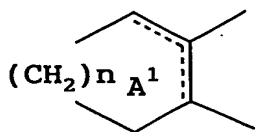
（式中、 R^{1b} および R^{1c} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示し、

R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはRと R^0 とは結合して結合手を形成し、

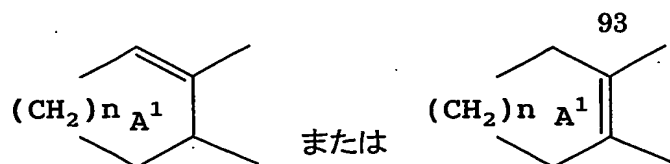
15 環 A^1 は（1）置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、（2）置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、（3）式： $-OR^{11}$ （式中、 R^{11} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および（4）ハロゲン原子からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

20 Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式：



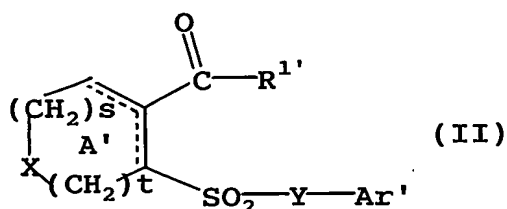
で表される基は、式：



で表される基を示し、

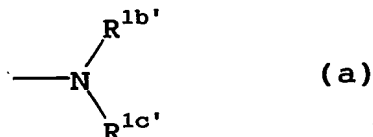
n は1～4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、または、

5 式(II):



[式中、 $R^{1'}$ は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^{1a'}$ (式中、 $R^{1a'}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)]

で表される基または式：



10

(式中、 $R^{1b'}$ および $R^{1c'}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

X はメチレン基、 NH 、硫黄原子または酸素原子を示し、

Y は置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよい NH を示し、

15

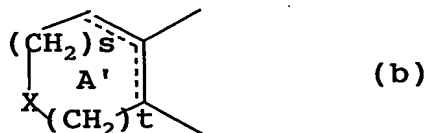
環 A' は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-OR^{2'}$ (式中、 $R^{2'}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5

20

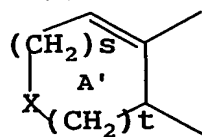
ないし8員環を示し、

Ar' は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

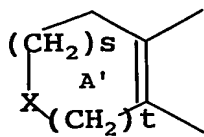
式：



で表される基は式：



または



で表される基を示し、

5 s は 0 乃至 2 の整数を示し、

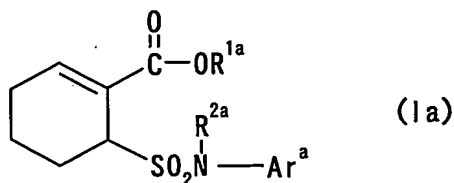
t は 1 乃至 3 の整数を示し、

s と t の和は 4 以下である；

ただし、X がメチレン基の場合、Y は置換基を有していてもよいメチレン基を示す。]

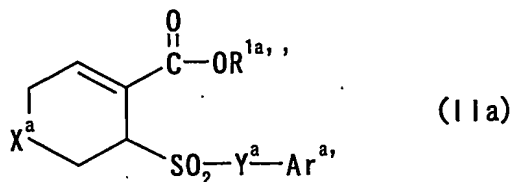
10 プシス予防治療剤。

3. 式(I)が、式(Ia)：



[式中、R^{1a} は C₁₋₆ アルキルを、R^{2a} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを、Ar^a は 1 または 2 個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示す。]

15 式(IIa)：



[式中、R^{1a} は C₁₋₆ アルキルを、X^a がメチレン基または酸素原子を、Y^a がメチレン基または -NH- を、Ar^a がハロゲン原子および C₁₋₆ アルコキシ基より選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

20 項 2 記載の剤。

4. 抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬および抗凝血薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物をさらに含有する、請求項2記載の剤。

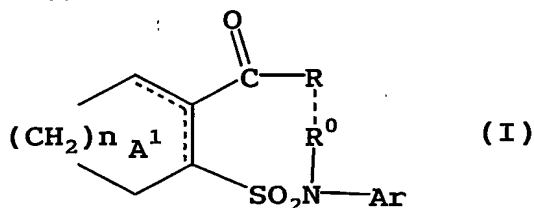
5. 哺乳動物に対して、請求項2記載の式(I)もしくは式(II)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする重症セプシスの予防または治療方法。

6. 重症セプシスの予防または治療剤を製造するための、請求項2記載の式(I)もしくは式(II)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

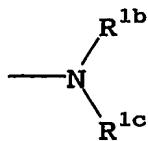
7. 非ペプチド性化合物を有効成分として含有するTLRシグナル阻害剤。

8. 非ペプチド性化合物が分子量約1000以下の非ペプチド性化合物である請求項7記載の剤。

9. 非ペプチド性化合物が、
式(I)：



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-OR^1$ （式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式：



（式中、 R^{1b} および R^{1c} は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基を示し、

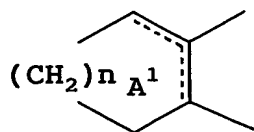
R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはRと R^0 とは結合して結合手を形成し、

環 A^1 は（1）置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、（2）置換基を有し

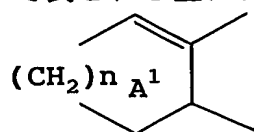
ていてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-\text{OR}^{11}$ （式中、 R^{11} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

- 5 Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

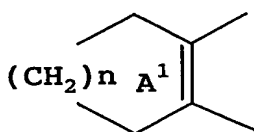
式：



で表される基は、式：



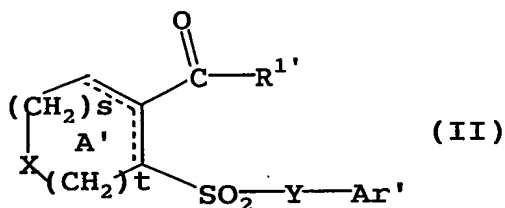
または



- 10 で表される基を示し、

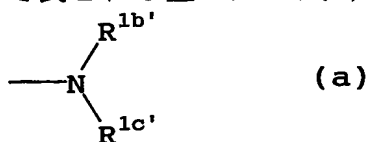
n は1～4の整数を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、または、

式(II)：



- 15 [式中、 $\text{R}^{1'}$ は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $-\text{OR}^{1a'}$ （式中、 $\text{R}^{1a'}$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）

で表される基または式：



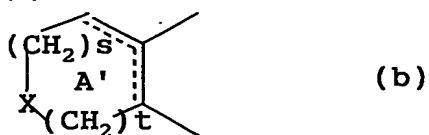
- 20 (式中、 $\text{R}^{1b'}$ および $\text{R}^{1c'}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、
 X はメチレン基、 NH 、硫黄原子または酸素原子を示し、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいNHを示し、

環A'は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式： $-OR^2$ （式中、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5ないし8員環を示し、

A r'は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式：



で表される基は式：



で表される基を示し、

sは0乃至2の整数を示し、

tは1乃至3の整数を示し、

sとtの和は4以下である；

ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである請求項8記載の剤。

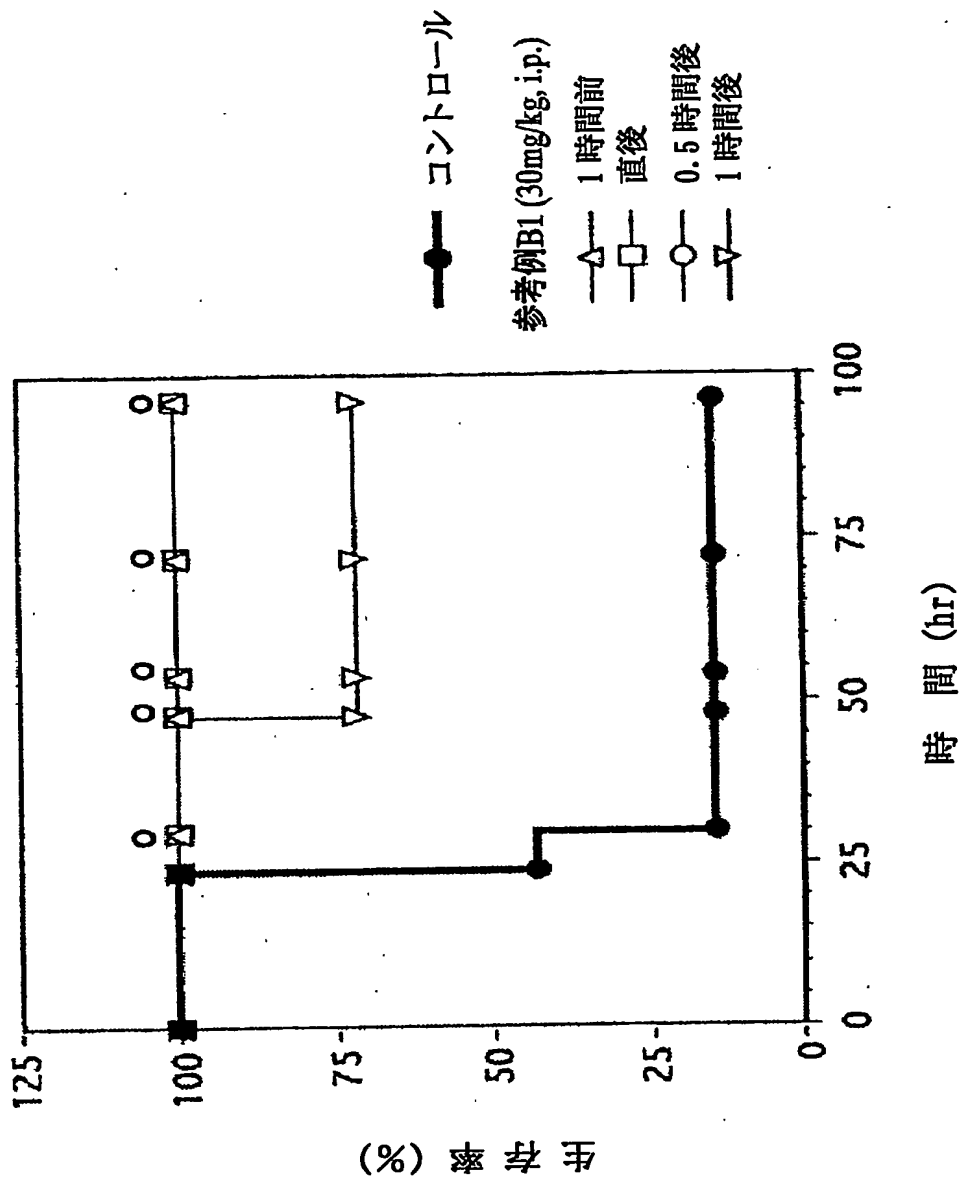
10. TLRがTLR4である請求項7記載の剤。

11. 請求項7記載の剤を含有するTLRシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤。

12. TLRシグナルの変化に起因する疾患が臓器障害である請求項11記載の剤。

13. 臓器が中枢神経系、循環器系、呼吸器系、骨・関節系、消化器系または腎・尿路系の臓器である請求項12記載の剤。
14. 哺乳動物に対して、非ペプチド性化合物の有効量を投与することを特徴とするTLRシグナルの阻害方法。
- 5 15. 哺乳動物に対して、非ペプチド性化合物の有効量を投与することを特徴とするTLRシグナルの変化に起因する疾患の予防または治療方法。
16. TLRシグナル阻害剤を製造するための非ペプチド性化合物の使用。
17. TLRシグナルの変化に起因する疾患の予防治療剤を製造するための非ペプチド性化合物の使用。
- 10 18. TLRシグナル阻害物質を含有してなる臓器障害の予防治療剤。
19. 器が中枢神経系、循環器系、呼吸器系、骨・関節系、消化器系または腎・尿路系の臓器である請求項18記載の剤。
20. TLRシグナルを阻害することを特徴とする重症セプシスまたは臓器障害の予防または治療方法。

図1



2 / 6

図2

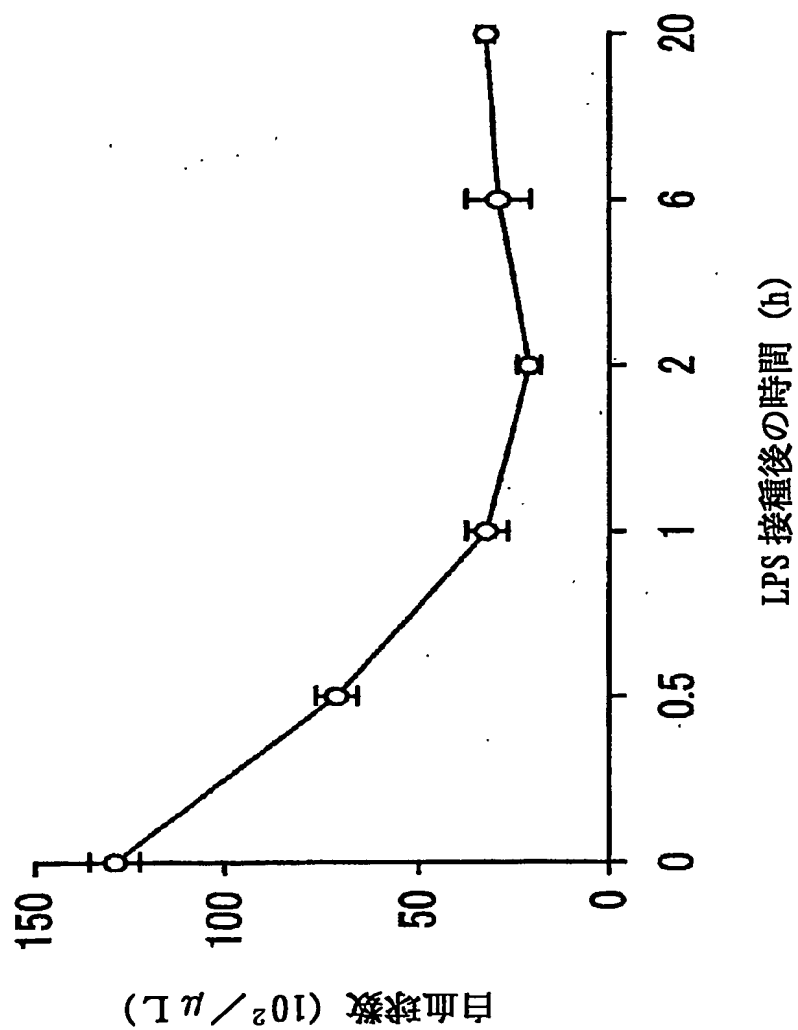
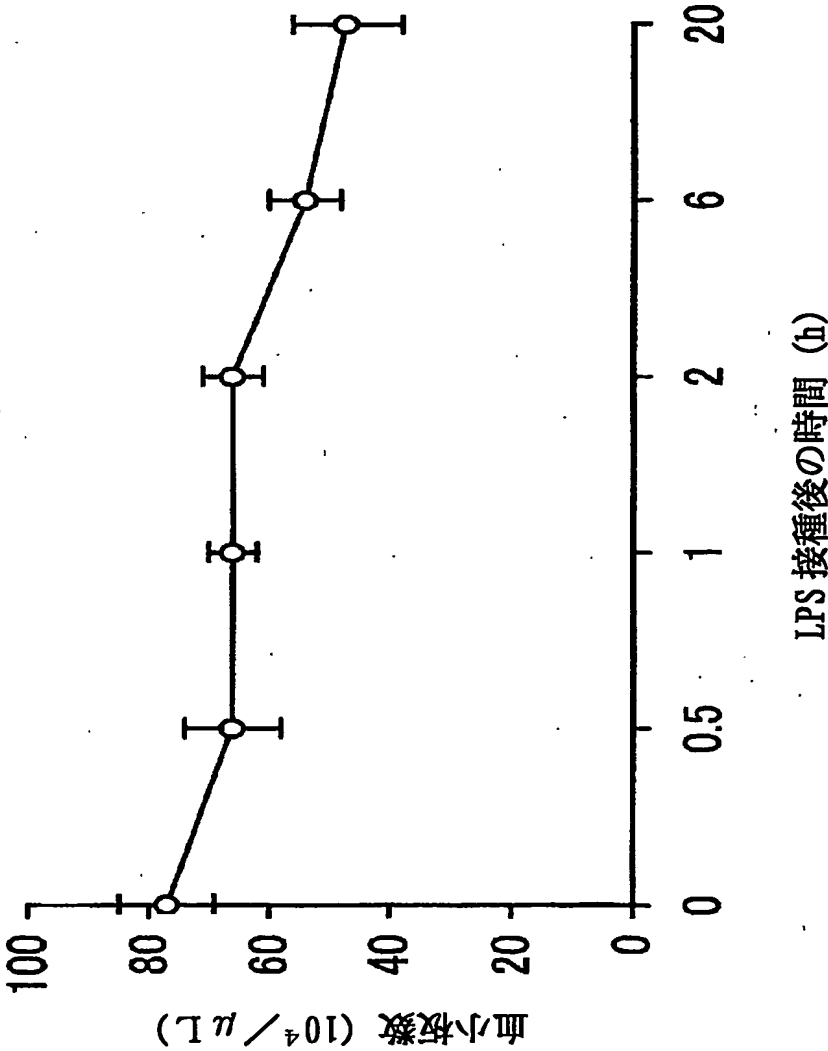


図3



4 / 6

図4

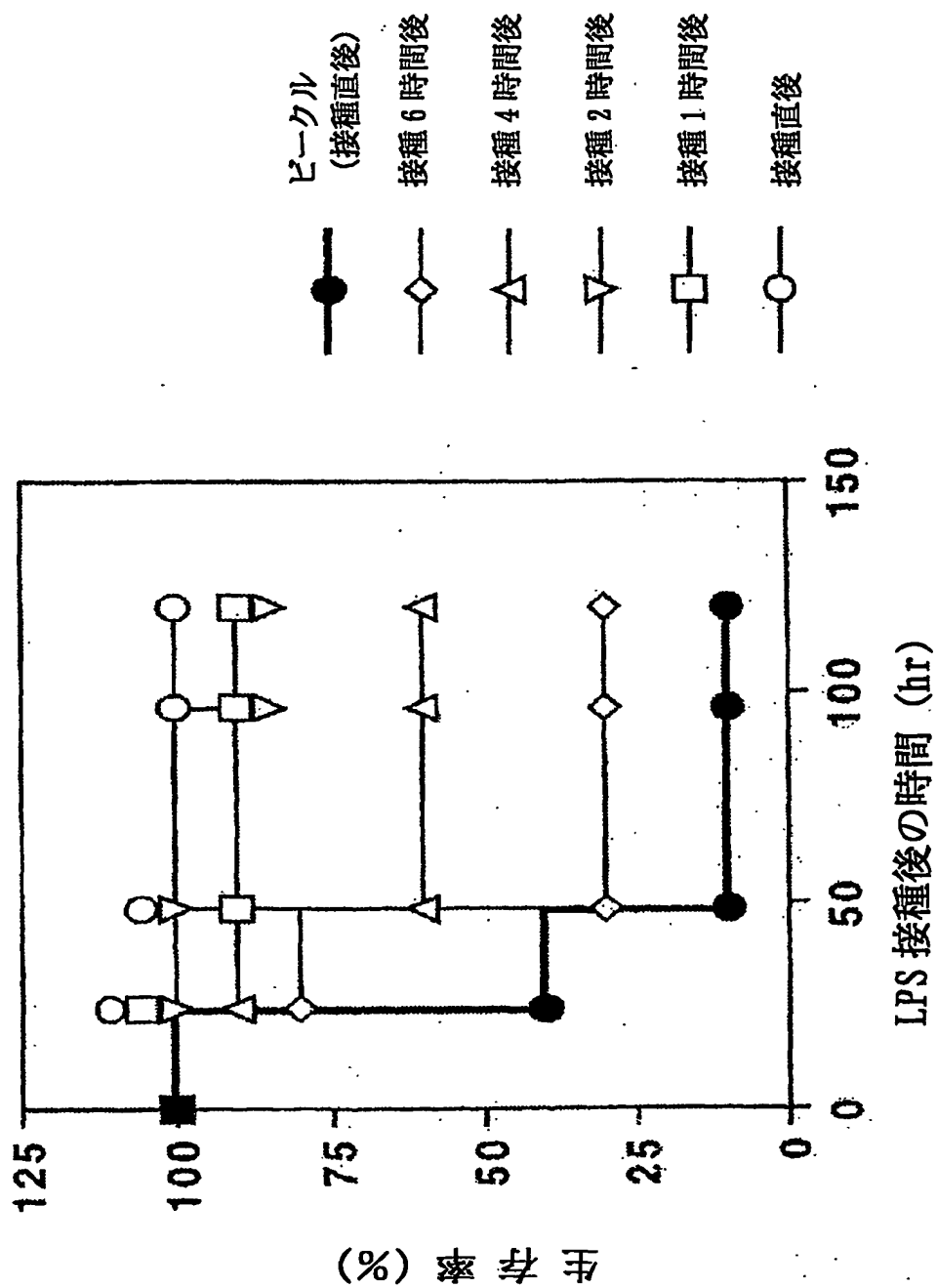


図5

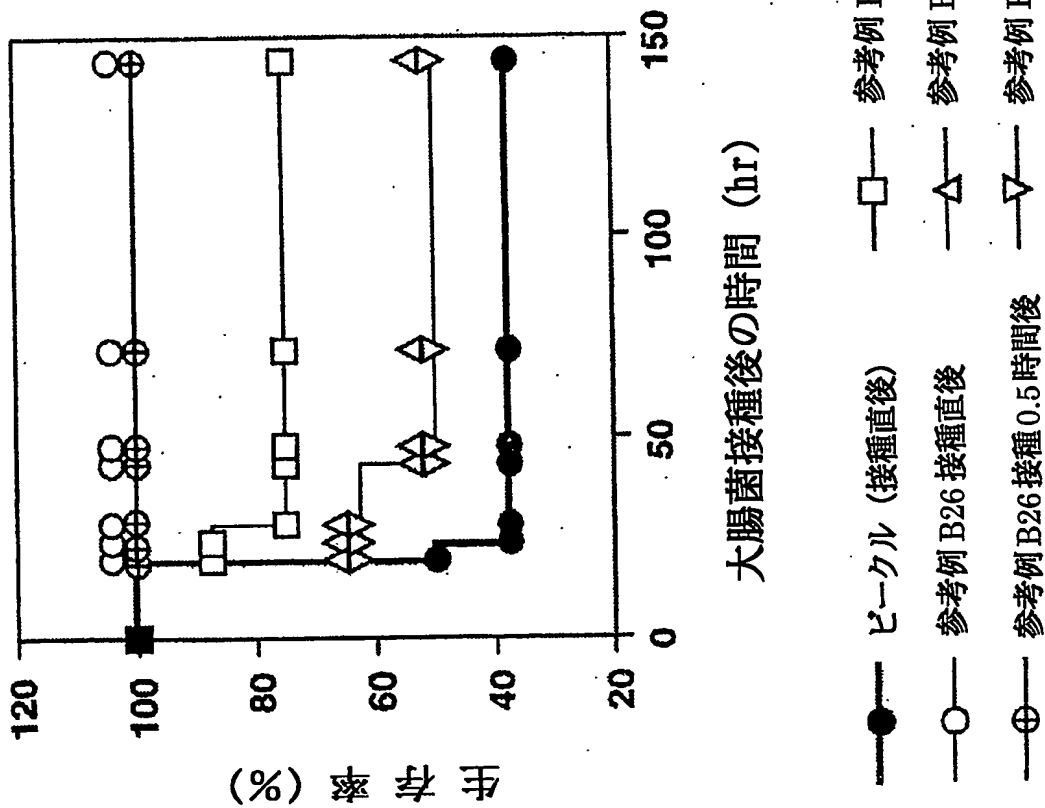
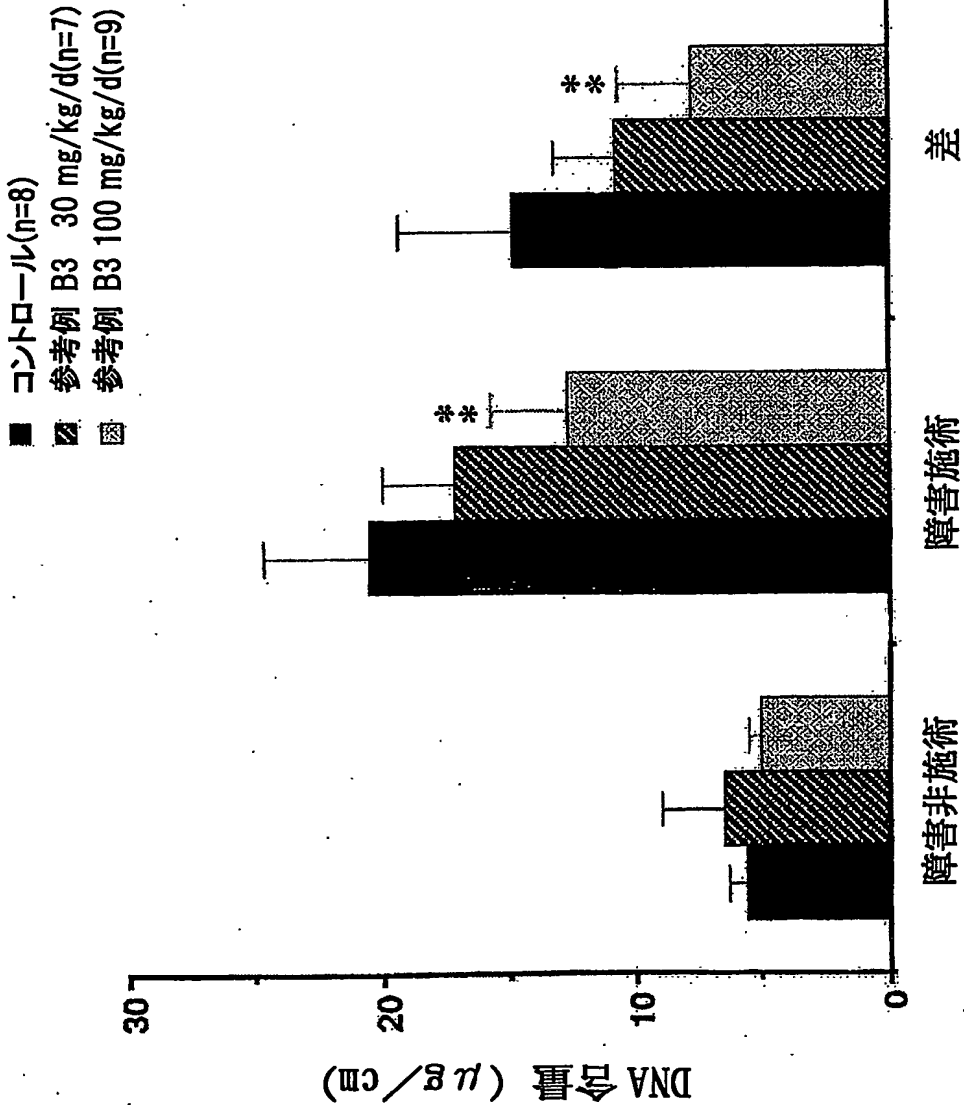


図6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/215, 31/223, 31/245, 31/27, 31/277, 31/41, 31/4192, 31/4196, 31/428, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/06, 1/16, 3/02, 3/06, 3/10, 3/14, 7/02, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 9/14, 11/06, 13/12, 15/08, 17/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/215, 31/223, 31/245, 31/27, 31/277, 31/41, 31/4192, 31/4196, 31/428, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/06, 1/16, 3/02, 3/06, 3/10, 3/14, 7/02, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 9/14, 11/06, 13/12, 15/08, 17/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), Medline (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-261557 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 September, 2001 (26.09.01), Particularly, Claims; Par. No. [0055] (Family: none)	1-4, 6-13, 16-19
X	WO 99/46242 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 September, 1999 (16.09.99), Particularly, Claims; page 56, line 19 to page 57, line 26 & EP 1063228 A1 & JP 2000-178246 A1 & US 6495604 B1	1-4, 6-13, 16-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 01 May, 2003 (01.05.03)	Date of mailing of the international search report 20 May, 2003 (20.05.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04396

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/010826 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 February, 2001 (15.02.01), Particularly, Claims; page 55, line 12 to page 56, line 12 & EP 1209149 A1 & JP 2001-114751 A	1-4, 6-13, 16-19
X A	WO 99/25834 A1 (GENENTECH, INC.), 27 May, 1999 (27.05.99), Particularly, page 8, lines 10 to 14 & EP 1032672 A1 & JP 2001-523459 A & US 2002/0146389 A1	18,19 7-13,16,17
X A	WO 99/20756 A2 (GENENTECH, INC.), 29 April, 1999 (29.04.99), Particularly, page 2, lines 23 to 28 & EP 1025227 A2 & JP 2002-526028 A & US 2002/0052019 A1 & US 2002/0086368 A1	18,19 7-13,16,17
A	WO 98/33524 A1 (BECKER, Kenneth, L.), 06 August, 1998 (06.08.98), Full text & EP 988054 A1 & JP 2001-527529 A & US 5993811 A	1-4,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04396

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 17/02, 17/16, 19/02, 19/06, 19/08, 21/04, 25/00, 25/08, 25/18,
25/20, 25/28, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 31/10, 31/12, 31/16,
31/18, 31/22, A61P33/06, 35/00, 37/02, 43/00, C07D249/06,
249/08, 257/04, 275/06

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 17/02, 17/16, 19/02, 19/06, 19/08, 21/04, 25/00, 25/08, 25/18,
25/20, 25/28, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 31/10, 31/12, 31/16,
31/18, 31/22, A61P33/06, 35/00, 37/02, 43/00, C07D249/06,
249/08, 257/04, 275/06

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04396

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5, 14, 15, 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5, 14, 15 and 20 pertain to methods for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The "special technical features" of claims 1-4 and 6 relate to a severe sepsis preventive therapeutic agent comprising a cycloalkene compound as an active ingredient.

On the other hand, the "special technical features" of claims 7-13 and 16-19 relate to a TLR signal inhibitor.

Thus, there is no technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding technical features. Consequently, it cannot be recognized that these inventions are so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/215, 31/223, 31/245, 31/27, 31/277, 31/41, 31/4192, 31/4196, 31/428, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/06, 1/16, 3/02, 3/06, 3/10, 3/14, 7/02, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 9/14, 11/06, 13/12, 15/08, 17/00, 17/02, 17/16, 19/02, 19/06, 19/08, 21/04, 25/00, 25/08, 25/18, 25/20, 25/28, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 31/10, 31/12, 31/16, 31/18, 31/22 (特別ページに続く)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/215, 31/223, 31/245, 31/27, 31/277, 31/41, 31/4192, 31/4196, 31/428, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/06, 1/16, 3/02, 3/06, 3/10, 3/14, 7/02, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 9/14, 11/06, 13/12, 15/08, 17/00, 17/02, 17/16, 19/02, 19/06, 19/08, 21/04, 25/00, 25/08, 25/18, 25/20, 25/28, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 31/10, 31/12, 31/16, 31/18, 31/22 (特別ページに続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), Medline (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-261557 A (武田薬品工業株式会社) 2001.09.26、特に【特許請求の範囲】、第【0055】段落 (ファミリーなし)	1-4, 6-13, 16-19
X	WO 99/46242 A1 (武田薬品工業株式会社) 1999.09.16、特に請求の範囲、第56頁第19行~第57頁第26 行 & EP 1063228 A1 & JP 2000-178246 A1	1-4, 6-13, 16-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.05.03

国際調査報告の発送日

20.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	& US 6 4 9 5 6 0 4 B 1 WO 0 1 / 0 1 0 8 2 6 A 1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 02. 15、特に請求の範囲、第 5 5 頁第 1 2 行～第 5 6 頁第 1 2 行 & EP 1 2 0 9 1 4 9 A 1 & JP 2 0 0 1 - 1 1 4 7 5 1 A	1-4, 6-13, 16-19
X A	WO 9 9 / 2 5 8 3 4 A 1 (GENENTECH, INC.) 1999. 05. 27、特 に第 8 頁第 1 0 ～ 1 4 行 & EP 1 0 3 2 6 7 2 A 1 & JP 2 0 0 1 - 5 2 3 4 5 9 A & US 2 0 0 2 / 0 1 4 6 3 8 9 A 1	18, 19 7-13, 16, 17
X A	WO 9 9 / 2 0 7 5 6 A 2 (GENENTECH, INC.) 1999. 04. 29、特 に第 2 頁第 2 3 ～ 2 8 行 & EP 1 0 2 5 2 2 7 A 2 & JP 2 0 0 2 - 5 2 6 0 2 8 A & US 2 0 0 2 / 0 0 5 2 0 1 9 A 1 & US 2 0 0 2 / 0 0 8 6 3 6 8 A 1	18, 19 7-13, 16, 17
A	WO 9 8 / 3 3 5 2 4 A 1 (BECKER, Kenneth, L.) 1998. 08. 06、全文 & EP 9 8 8 0 5 4 A 1 & JP 2 0 0 1 - 5 2 7 5 2 9 A & US 5 9 9 3 8 1 1 A	1-4, 6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き
A61P33/06, 35/00, 37/02, 43/00, C07D249/06, 249/08, 257/04, 275/06

B. 調査を行った分野 の続き
A61P33/06, 35/00, 37/02, 43/00, C07D249/06, 249/08, 257/04, 275/06

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5, 14, 15, 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 5、14、15 及び 20 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-4 及び 6 の「特別な技術的特徴」は、シクロアルケン化合物を有効成分とする重症セプシス予防治療剤に関するものである。

一方、請求の範囲 7-13 及び 16-19 の「特別な技術的特徴」は、TLRシグナル阻害剤に関するものである。

よって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的關係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。